



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ



**Συστηματική ανασκόπηση και κατασκευή γονιδιακού προφίλ για την
πρόβλεψη του καρκίνου του παχέος εντέρου**

Χαραλάμπους Χριστίνα

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιβλέπων
Μπάγκος Παντελής
Επίκουρος Καθηγητής**

Λαμία, 2014



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ



**Συστηματική ανασκόπηση και κατασκευή γονιδιακού προφίλ για την
πρόβλεψη του καρκίνου του παχέος εντέρου**

Χαραλάμπους Χριστίνα

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιβλέπων
Μπάγκος Παντελής
Επίκουρος Καθηγητής**

Λαμία, 2014

Αφιερωμένο στην οικογένειά μου, Ανδρέα, Σούλλα και Χαράλαμπο...

Ευχαριστίες

Στην προσπάθεια εκπλήρωσης της πτυχιακής μου εργασίας, βρήκα συμπαραστάτες τους καθηγητές μου, τους φίλους μου και την οικογένεια μου, στους οποίους αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες εκ βάθους καρδίας. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Παντελή Μπάγκο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με την παρούσα πτυχιακή εργασία (με το θέμα της οποίας επιθυμούσα πολύ να ασχοληθώ) καθώς και την συνεχή επίβλεψη. Ως επιβλέπων της τριμελούς επιτροπής, άσκησε καθοριστικό ρόλο από την σύλληψη της ερευνητικής ιδέας, έως την υλοποίηση και δημοσίευση της. Ο κος Μπάγκος με υποδειγματική υπομονή προσέφερε τις απαιτούμενες κατευθύνσεις σε όλα τα στάδια της πτυχιακής εργασίας.

Βαθιά ευγνωμοσύνη οφείλω στη διδάσκουσα και ερευνήτρια κα Γεωργία Μπράλιου, για τη συνεχή ενθάρρυνση, την ακούραστη καθοδήγηση της στην εκπόνηση του έργου και για τη συνεισφορά της που υπήρξε ανεκτίμητη καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής εργασίας. Η συνεισφορά της κας Μπράλιου ήταν σημαντική και κατά τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας εργασίας, όπου παρενέβει με εύστοχες πάντα παρατηρήσεις και διορθώσεις, με σκοπό να διασφαλιστεί η αρτιότητα της εργασίας και η τελική επιτυχία της όλης προσπάθειας.

Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να ευχαριστήσω την Υποψήφια Διδάκτωρ Παναγιώτα Κοντού. Η προσωπικότητα της και η καλλιέργεια του πνεύματος της, σε συνδυασμό με την άριστη γνώση και την εξαιρετική της αντίληψη, έκαναν δυνατή την ολοκλήρωση αυτής της πτυχιακής εργασίας. Η κα Κοντού ήταν πάντοτε παρούσα, παρέχοντας μου ανεκτίμητη βοήθεια σε κάθε μου πρόβλημα, παρ' όλες τις δυσκολίες που προέκυπταν συχνά.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω σε όλους τους φίλους μου, στην ξαδέρφη μου Χριστίνα, αλλά και σε όλους τους καθηγητές μου, κυρίως το μέλος του Ειδικού Εργαστηριακού Διδακτικού Προσωπικού (Ε.ΔΙ.Π.) κ. Αλέξανδρο Βάβουλα. Η συμβολή τους ήταν ουσιαστική για εμένα, όχι μόνο κατά τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ολοκληρώνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα τους γονείς μου, Ανδρέα και Σούλλα, τον αδερφό μου, Χαράλαμπο και τον Τιμόθεο, για τη συμπαράσταση και την ηθική υποστήριξη στις δύσκολες στιγμές που παρουσιάστηκαν όλα αυτά τα χρόνια. Πάντα πίστευαν σε εμένα. Το μεγαλύτερο ίσως ευχαριστώ το οφείλω στους γονείς μου, που ήταν πάντοτε δίπλα μου, για όλα όσα μου πρόσφεραν και που συνέλαβαν στην πραγματοποίηση του στόχου μου. Χωρίς αυτούς, δεν θα κατάφερνα τίποτα. Ελπίζω αυτό να είναι μία μικρή ανταπόδοση για όσα έχουν κάνει μέχρι τώρα αλλά και για όσα θα συνεχίσουν να κάνουν για μένα.

Περιεχόμενα

Περίληψη	iii
Abstract.....	v
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	1
1.1.1. Γενικά.....	1
1.1.2. Ανατομία – Ιστολογία – Φυσιολογία παχέος εντέρου	1
1.1.3. Νεοπλασίες παχέος εντέρου.....	4
1.1.4. Καλοήγη νεοπλάσματα	5
1.1.5. Κακοήγη νεοπλάσματα - Αδενοκαρκίνωμα	5
1.1.6. Επιδημιολογία ορθοκολικού καρκίνου	5
1.1.7. Παθογένεια.....	8
1.1.8. Παράγοντες κινδύνου	8
1.1.9. Θεραπεία	9
1.2. ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ	11
1.2.1. Γενικά.....	11
1.2.2. Μοριακή Διαγνωστική.....	12
1.3. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	15
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	17
2.1. Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας και κριτήρια επιλογής	17
2.2. Συλλογή/Εξαγωγή δεδομένων	17
2.2.1. Είδος ανάλυσης.....	20
2.2.2. Λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR)	24
2.2.3. Σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, RR).....	25
2.2.4. Τυπική τιμή (Standard score, z-score)	27
2.3. Στατιστική ανάλυση.....	28
2.3.1. Περιγραφική στατιστική	28
2.3.2. Κατασκευή μαθηματικού μοντέλου.....	36

2.4. Διερεύνηση λειτουργιών και ρόλων των γονιδίων με το εργαλείο bioCompendium	42
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	44
3.1. Έλεγχος ετερογένειας	48
3.2. Μοντέλο κληρονομικότητας.....	52
3.2.1. Συσχέτιση μεταξύ του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio (OR)) και του τυπικού σφάλματος (Standard Error (SE))	60
3.2.2. Συσχέτιση μεταξύ του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio (OR)) και της συχνότητας του αλληλόμορφου κινδύνου (risk allele frequency (RAF))	62
3.3. Τυπική τιμή (Standard score, z-score)	64
3.4. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p-value).....	66
3.5. Είδος ανάλυσης.....	67
3.6. Μέθοδος ανάλυσης	69
3.7. Κατηγορίες πληθυσμών	72
3.8. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs).....	73
3.9. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για αθροιστική μετα-ανάλυση	74
3.10. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης	76
3.11. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για χαρακτηριστικά πληθυσμού	77
3.12. Γονίδια που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού αδενώματος και καρκίνου του κάθε τύπου ασθένειας.....	78
3.13. Γονίδια που συσχετίζονται με την εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου.....	90
3.13.1. Μοριακές λειτουργίες	91
3.13.2. Πληροφορίες βιοχημικών μονοπατιών (Pathway informations)	92
3.13.3. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών	93
3.14. Μαθηματικό μοντέλο	96
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	98
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	102
6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	118

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο ορθοκολικός καρκίνος ή αλλιώς καρκίνος του παχέος εντέρου είναι νόσος πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και αποτελεί παγκοσμίως τον τρίτο σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνο. Επιχειρήθηκε επισκόπηση, συλλογή και ανάλυση δημοσιευμένων δεδομένων, καθώς επίσης και δημιουργία μίας βάσης δεδομένων με αξιόπιστες και επαναλήψιμες μελέτες γενετικής συσχέτισης που αφορούν γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) που εμπλέκονται στην εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου και αδενώματος. Σκοπός ήταν η κατασκευή ενός γονιδιακού προφίλ για την προδιάθεση σε ορθοκολικό νεόπλασμα καθώς και ενός μαθηματικού μοντέλου που να υπολογίζει την πιθανότητα να εμφανίσει την ασθένεια κάποιος, ανάλογα με το γονιδίωμά του.

Υλικά και μέθοδοι: Καταγράφηκαν μόνο τα δεδομένα που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μελετώμενου γονιδίου για τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας. Τα δεδομένα αυτά προήλθαν από ευρυγονιδιωματικές μελέτες (Genome Wide Association studies), μετα-αναλύσεις (Meta-analyses), συνδυασμένες αναλύσεις (Combined analyses) και συγκεντρωτικές αναλύσεις (Pooled analyses). Η παρουσίαση και περιγραφή των δεδομένων αλλά και η κατασκευή του μαθηματικού μοντέλου για τον υπολογισμό του συνολικού κινδύνου έγινε με τη χρήση του STATA.

Αποτελέσματα: 128 άρθρα για τον ορθοκολικό καρκίνο με 4288 επιμέρους μελέτες και 8144831 συμμετέχοντες και 7 άρθρα για το ορθοκολικό αδένωμα με 55 επιμέρους μελέτες και 117223 συμμετέχοντες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές γενετικές συσχετίσεις. 180 γονιδιακοί πολυμορφισμοί (SNPs) που ανήκουν σε 129 γονίδια παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον ορθοκολικό καρκίνο και 5 SNPs (4 γονίδια) με το ορθοκολικό αδένωμα. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, παρατηρήθηκε στους Λευκούς με συνολικό $OR_c=6.0 \times 10^{17}$ και $RR_c=20.00$. Ωστόσο, η πιθανότητα να έχει ένας άνθρωπος τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς κινδύνου και τα 108 γονίδια, είναι πάρα πολύ μικρή σχεδόν μηδαμινή ($RAF_c = 5.110 \times 10^{-55}$).

Συμπεράσματα: Βρέθηκαν περισσότεροι γονιδιακοί πολυμορφισμοί (SNPs) με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με την εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου σε Λευκούς ίσως λόγω του ότι οι περισσότεροι μελετώμενοι πληθυσμοί ήταν Λευκοί. Με την χρήση του μοντέλου αυτού προτείνεται η εξέταση μεγαλύτερου αριθμού γονιδιακών πολυμορφισμών για την έγκαιρη διάγνωση της εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου, σε αντίθεση με τις ήδη υπάρχουσες εταιρείες στις οποίες διερευνάται μόνο ένας μικρός αριθμός γονιδίων και άρα δίνουν πρόβλεψη με μειωμένη ακρίβεια. Η ορθότητα και η αξία της μεθόδου μας επιβεβαιώθηκε από το γεγονός ότι ανιχνεύτηκαν γονίδια ήδη αναγνωρισμένα ως υπεύθυνα για τον ορθοκολικό καρκίνο. Τέλος, επιπλέον επικύρωση της μεθόδου μας παρέχει το γεγονός ότι με πολλαπλούς τρόπους βρέθηκαν ως υπεύθυνα ορθοκολικού καρκίνου γονίδια γνωστά από χρόνια ως υπεύθυνα καρκινογένεσης.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is a disease that has multifactorial causes and is the third most commonly cancer. It is attempted an overview, a collection and analysis of published data. Also, we created a database which includes reliable and repeatable genetic association studies concerning single nucleotide polymorphisms (SNPs) that are involved in the occurrence of the colorectal cancer and adenoma. The purpose of it was to construct a genomic profile for the predisposition of colorectal neoplasm and a mathematical model which will calculate the probability for someone to develop the disease, depending on his genome.

Materials and Methods: We collected and used only the data which presented the statistically significant association between the gene and the disease. The collected data were derived from Genome Wide Association studies (GWAS), Meta-analyses, Combined analyses and Pooled analyses. In order to present and describe the data and to construct the mathematical model for calculating the overall risk, we used STATA.

Results: 128 articles for colorectal cancer with 4288 individual studies and 8144831 participants and 7 articles for colorectal adenoma with 55 individual studies and 117223 participants showed statistically significant genetic associations. 180 single nucleotide polymorphisms (SNPs) which belong to 129 genes showed statistically significant genetic association with colorectal cancer and 5 SNPs (4 genes) with colorectal adenoma. The greater risk (for 108 total genes) of occurrence of the colorectal cancer was observed on the white populations with total ORc = 6.0×10^{17} and RRc = 20.00. However, the probability for having the specific SNPs and the 108 genes as well is too small almost negligible (RAFc = 5.110×10^{-55}).

Conclusion: Probably, because most of the populations which were studied were white, it was found that most of them had more SNPs with statistically significant genetic association with the occurrence of colorectal cancer. By the usage of this mathematical model, is proposed the examination of a larger number of SNPs for the

early diagnosis of colorectal cancer, in contrast to existing companies where it is investigated only a small number of genes and thus they give a prediction with reduced accuracy. The precision and the importance of our method were confirmed by the fact that detected genes were already recognized as being responsible for colorectal cancer. Finally, we found genes, by using multiple ways, being responsible for the colorectal cancer, which are known for years as being at fault for carcinogenesis too. As a result, this fact highly provides our method with an additional validation.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

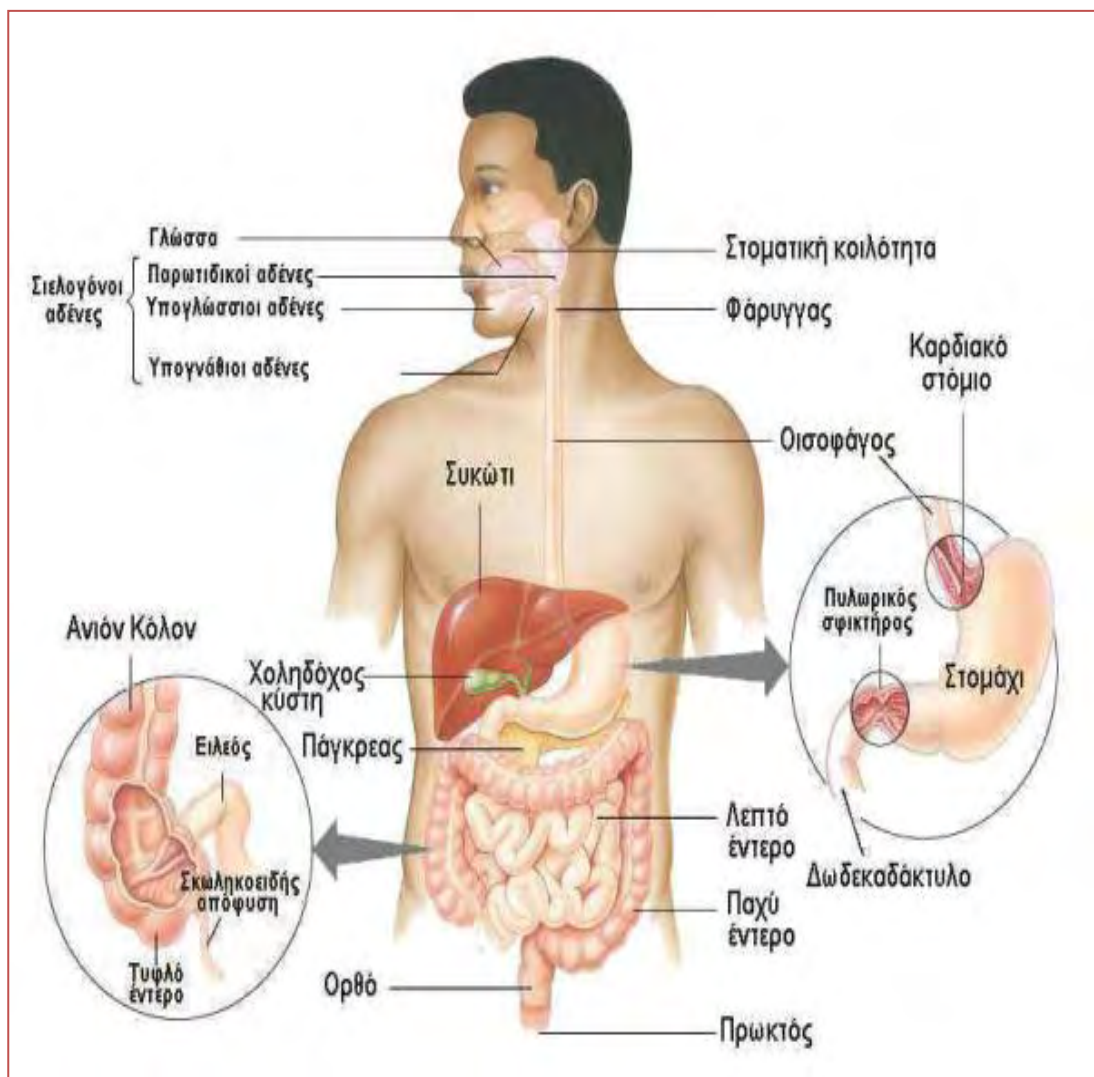
1.1.1. Γενικά

Ο ορθοκολικός καρκίνος ή αλλιώς καρκίνος του παχέος εντέρου, ως ευρύτερη έννοια περιλαμβάνει τον καρκίνο στο κόλον, το οποίο αποτελεί το κατώτερο τμήμα του πεπτικού συστήματος και τον καρκίνο στο ορθό, το οποίο είναι το τελικό άκρο του παχέος εντέρου. Επομένως, με τον όρο ορθοκολικός καρκίνος ή καρκίνος του παχέος εντέρου, εννοούμε το κακόηθες νεόπλασμα το οποίο αναπτύσσεται στο παχύ έντερο, είτε στο κόλον είτε στο ορθό [1, 2].

Το καρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι νόσος πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, όπου κληρονομικοί – γενετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες, για την τελική εμφάνιση της νόσου. Οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν ποια άτομα έχουν την προδιάθεση να αναπτύξουν τη νόσο, ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες καθορίζουν ποια από τα παραπάνω άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο, θα εμφανίσουν τελικά ορθοκολικό καρκίνο [3].

1.1.2. Ανατομία – Ιστολογία – Φυσιολογία παχέος εντέρου

Το παχύ έντερο αποτελεί τμήμα του πεπτικού συστήματος (Εικόνα 1.1). Έχει μήκος περίπου 1, 8 μέτρα με κύρια λειτουργία την επαναρρόφηση μορίων νερού και ηλεκτρολυτών από το χυλό ο οποίος φτάνει από το λεπτό έντερο. Έτσι δημιουργείται μια ημίρευστη κοπρανώδη μάζα η οποία πρόκειται να αποβληθεί, ενώ παράγεται και βλέννα η οποία διευκολύνει τη διέλευση του περιεχομένου [4]. Επίσης παράγεται βιταμίνη Κ από τη χλωρίδα του παχέος εντέρου. Το παχύ έντερο δε φέρει λάχνες και υποδιαιρείται σε τρία ανισομήκη τμήματα το τυφλό (cecum), το κόλον (colon) και το ορθό (rectum) ή απευθυσμένο (Εικόνα 1.2).



Εικόνα 1.1: Το ανθρώπινο πεπτικό σύστημα [5] .

Το κόλον (colon) χωρίζεται σε 4 μέρη, το ανιόν, το εγκάρσιο, το κατιόν και το σιγμοειδές [6, 7] :

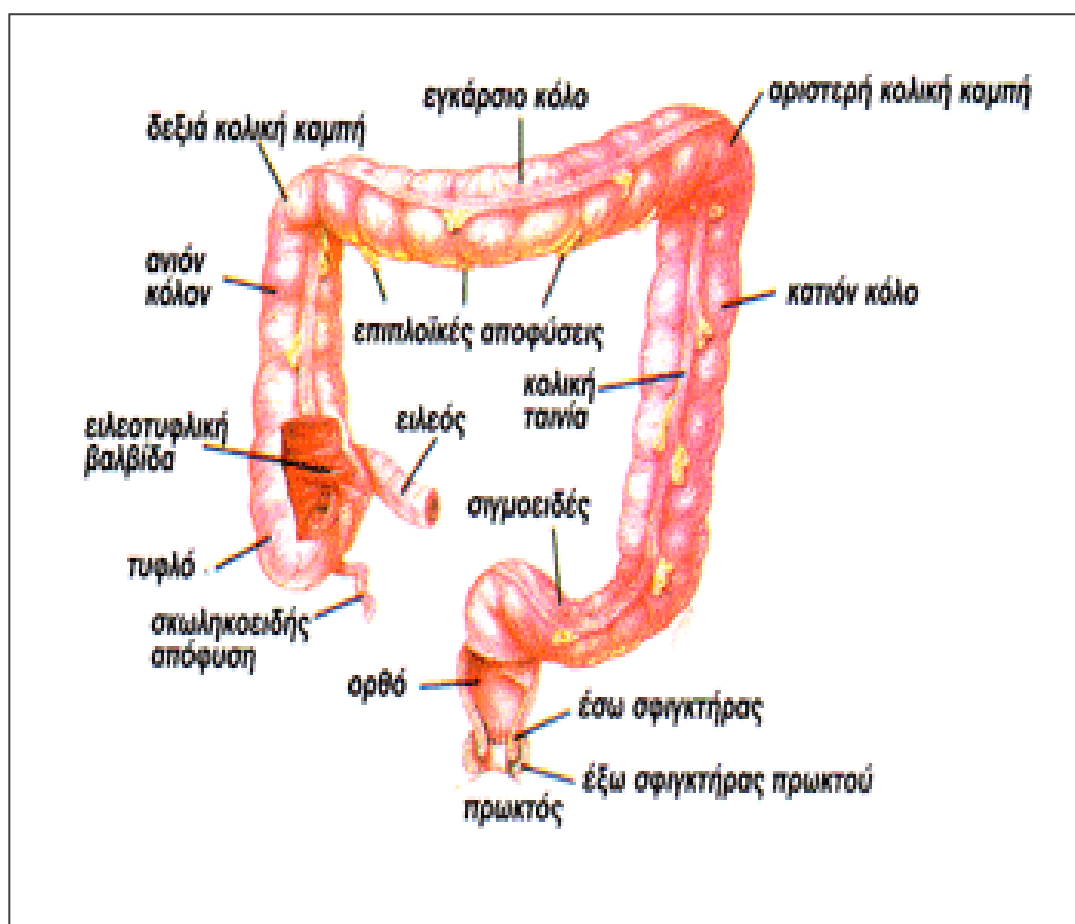
- 1) ανιόν κόλον (ascending colon): ξεκινά με το τυφλό έντερο (cecum) (εκεί συνδέεται η σκωληκοειδής απόφυση με το κόλον), έχει ανοδική κατεύθυνση και καταλήγει κάτω από το δεξιό λοβό του ήπατος.
- 2) εγκάρσιο κόλον (transverse colon): διασχίζει το σώμα από τη δεξιά προς την αριστερή πλευρά στην άνω κοιλιακή χώρα. Αποτελεί το μακρύτερο τμήμα του παχέος εντέρου και έχει την μεγαλύτερη ελευθερία κινήσεων. Συνδέεται με το στομάχο, ο οποίος βρίσκεται ακριβώς από πάνω, με το μείζον επίπλουν (μπόλια).
- 3) κατιόν κόλον (descending colon): αρχίζει μετά την αριστερή κολική καμπή και

ακολουθεί μια καθοδική πορεία και μεταπίπτει στο σιγμοειδές κόλον.

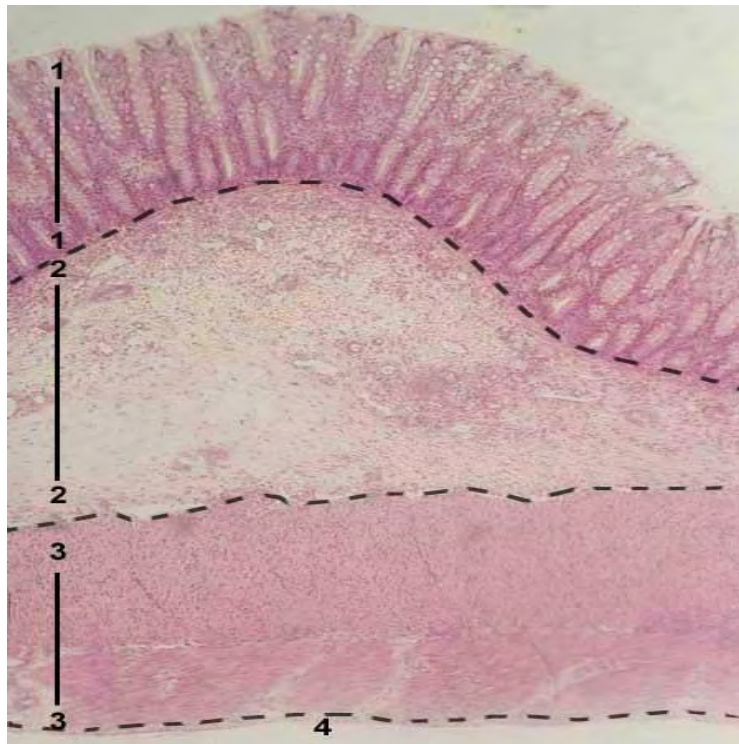
4) σιγμοειδές κόλον (sigmoid colon): ακολουθώντας ελικοειδή πορεία καταλήγει στο ορθό στο επίπεδο του Ι3 σπονδύλου, στην ορθοσιγμοειδική συμβολή. Έχει σιγμοειδές σχήμα, «S».

Το ορθό (rectum) είναι το κατώτερο τμήμα του παχέος εντέρου και βρίσκεται μεταξύ του σιγμοειδούς κόλου και του πρωκτικού πόρου. Το τελικό μέρος του ορθού είναι διευρυμένο και ονομάζεται λήκυθος του ορθού και δέχεται τα κόπρανα πριν την αποβολή τους από το σώμα, μέσω του πρωκτού [6, 7].

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται από 4 ιστούς/χιτώνες. Το βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο, το μυϊκό και τον ορογόνο χιτώνα (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.2: Τμήμα παχέος εντέρου [8].



Εικόνα 1.3: Χιτώνες τοιχώματος παχέος εντέρου [9].

1: Βλεννογόνος χιτώνας, 2: Υποβλεννογόνιος χιτώνας,
3: Μυϊκός χιτώνας, 4: Ορογόνος χιτώνας

1.1.3. Νεοπλασίες παχέος εντέρου

Σύμφωνα με το McPhee et al. [10], η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της φθοράς των κυττάρων είναι ρυθμιζόμενη σε υγιή άτομα, ενώ όταν η παραγωγή των κυττάρων είναι ανεξέλεγκτη, αναπτύσσεται ο καρκίνος. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει 100 διαφορετικές ασθένειες συμπεριλαμβανομένων των κακοήθων όγκων διαφορετικών περιοχών όπως του παχέος εντέρου, τη λευχαιμία καθώς επίσης το σάρκωμα των οστών και των μαλακών ιστών [11].

Οι νεοπλασίες διακρίνονται στους καλοήθεις και τους κακοήθεις όγκους. Τα κύτταρα των καλοήθων όγκων περιβάλλονται από συνδετικό ιστό γεγονός που δεν τους επιτρέπει να εισβάλουν σε γειτονικά κύτταρα, ενώ οι κακοήθεις όγκοι εμφανίζουν διαφορετική μορφολογία με τάση να μεταναστεύουν σε γειτονικούς ιστούς [12].

1.1.4. Καλοήγη νεοπλάσματα

Τα αδενώματα (αδενοματώδεις πολύποδες) αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των καλοηθών νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και η επίπτωση τους σχετίζεται με την ηλικία [13, 14]. Με την ύπαρξη των αδενωμάτων, λόγω του δυναμικού εξαλλαγής που έχουν, η πιθανότητα εμφάνισης κακοηθών νεοπλασμάτων, αυξάνεται σημαντικά. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με αδένωμα έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη αδеноκαρκινώματος, ειδικά αν το αδένωμα διαγνωσθεί πριν τα 60 [15].

1.1.5. Κακοήγη νεοπλάσματα - Αδеноκαρκίνωμα

Το αδеноκαρκίνωμα αποτελεί το πιο συχνό (95%) κακόηθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου. Με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης είναι τα σαρκώματα και τα λειομυοσαρκώματα [16]. Στην παρούσα εργασία ασχοληθήκαμε με το ορθοκολικό αδеноκαρκίνωμα. Το ποσοστό εμφάνισης του αδеноκαρκινώματος πριν την ηλικία των 40 ετών είναι 6%-8% και συσχετίζεται κυρίως με γενετική προδιάθεση ή με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου [17].

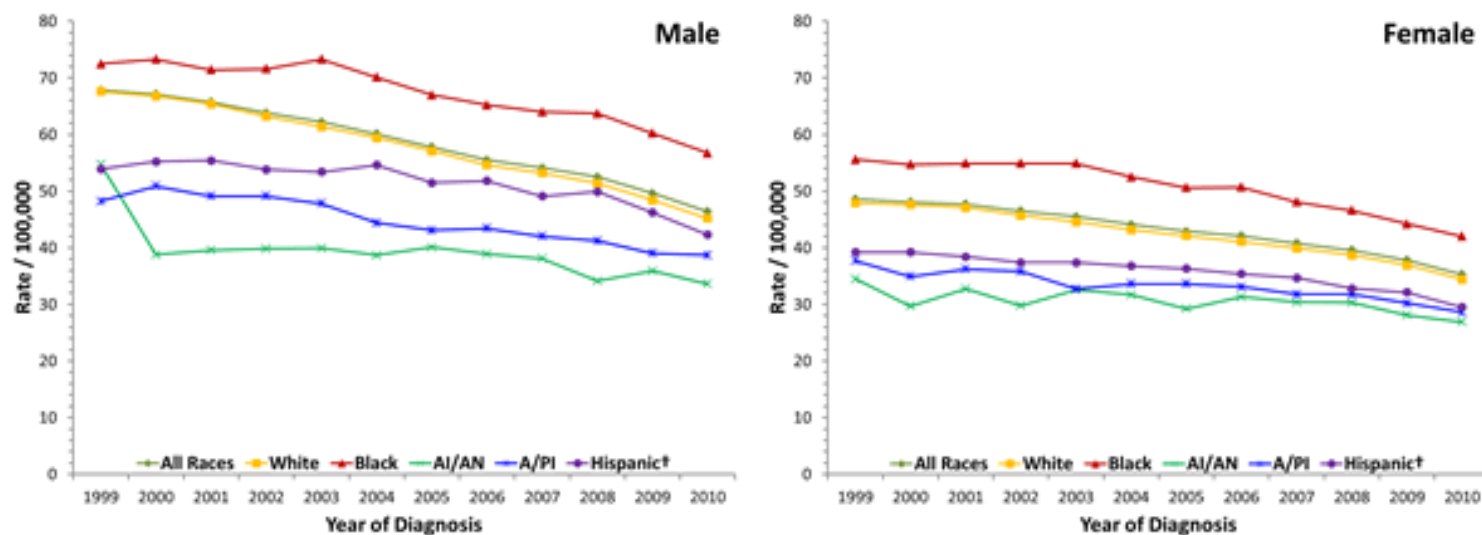
1.1.6. Επιδημιολογία ορθοκολικού καρκίνου

Ο ορθοκολικός καρκίνος, αποτελεί παγκοσμίως τον τρίτο σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνο, τόσο στους άνδρες, μετά από αυτόν του προστάτη και του πνεύμονα, όσο και στις γυναίκες, μετά του μαστού και του πνεύμονα [18]. Η πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει ορθοκολικό καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του είναι 5% και για τα δύο φύλα, ενώ περίπου οι μισοί από αυτούς θα πεθάνουν από τη νόσο [7]. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2006, ο ορθοκολικός καρκίνος αποτελούσε την τέταρτη σε συχνότητα αιτία θανάτου, με 665000 περιστατικά ανά έτος. Όταν τα 2 φύλα υπολογιστούν μαζί, ο ορθοκολικός καρκίνος αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασία μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα [18, 19].

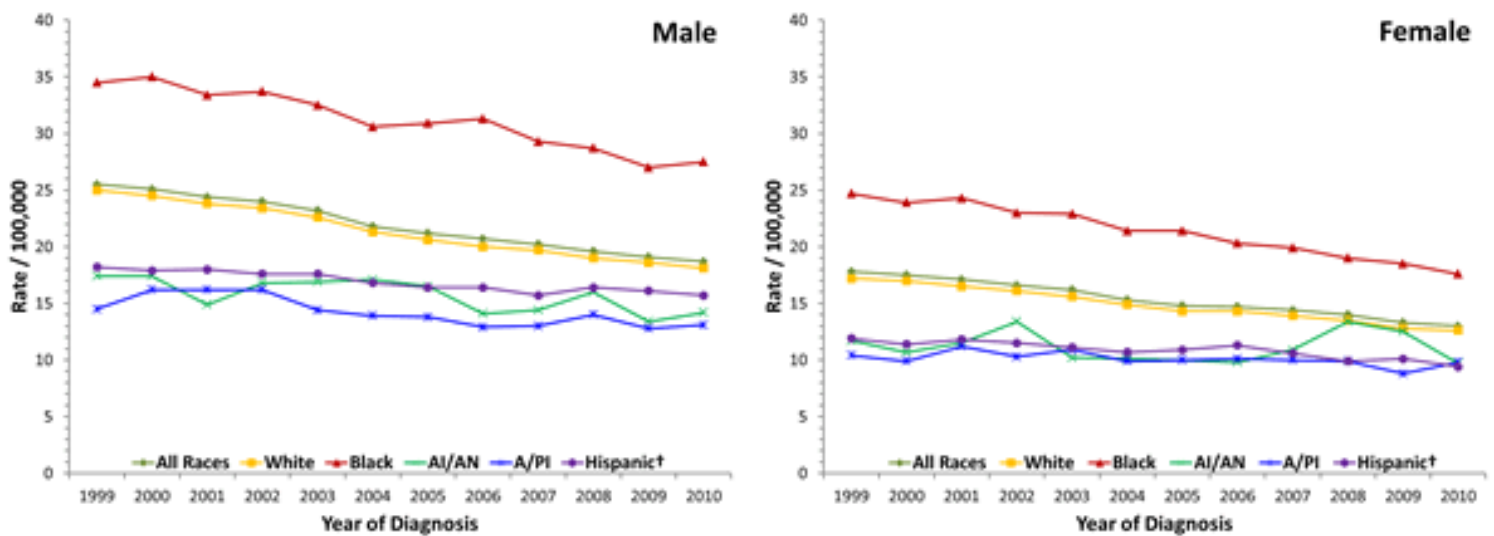
Στις περισσότερες χώρες, παρατηρείται αυξημένη επίπτωση του νεοπλάσματος σε άνδρες [20] ενώ ο DeCosse [21] υποστηρίζει ότι στις γυναίκες ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά με την εμμηνόπαυση. Το 90% των περιπτώσεων παρουσιάζονται σε ηλικίες άνω των 50 [7]. Η επίπτωση του κολικού καρκίνου και

του καρκίνου του ορθού στους άνδρες και στις γυναίκες ποικίλει στις διάφορες χώρες. Η μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρείται στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Αυστραλία), ενώ μικρότερη επίπτωση παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής και της Ασίας [22].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, το 2014, η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου εκτιμήθηκε στις 136830 νέες περιπτώσεις, ενώ η θνησιμότητα στους 50310 θανάτους. Τα ποσοστά επίπτωσης αλλά και της θνησιμότητας για την εν λόγω ασθένεια παρουσιάζουν μείωση, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, τα τελευταία 20 χρόνια. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην βελτίωση της έγκαιρης διάγνωσης και της θεραπείας [19]. Σύμφωνα με τα παρακάτω γραφήματα (Εικόνες 1.4 και 1.5), το 2010, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, οι μεγαλύτερες τιμές επίπτωσης αλλά και θνησιμότητας, στις ΗΠΑ, από τον ορθοκολικό καρκίνο παρουσιάζονται στους Μαύρους πληθυσμούς σε σύγκριση με όλες τις υπόλοιπες κατηγορίες πληθυσμού.



Εικόνα 1.4: Τιμές επίπτωσης για τον Ορθοκολικό καρκίνο, ανά φυλή/εθνικότητα και φύλο, ΗΠΑ, 1999-2010 [23]. *All Races*: Όλες οι φυλές, *White*: Λευκοί, *Black*: Μαύροι, *AI/AN* (American Indian/Alaska Native): Ινδιάνου/Γηγενείς Αλάσκας, *A/PI* (Asian/Pacific Islander): Ασιάτες/πληθυσμοί των νησιών του Ειρηνικού, *Hispanic*: Ισπανόφωνοι.



Εικόνα 1.5: Τιμές θνησιμότητας για τον Ορθοκολικό καρκίνο, ανά φυλή/εθνικότητα και φύλο, ΗΠΑ, 1999-2010 [23]. *All Races*: Όλες οι φυλές, *White*: Λευκοί, *Black*: Μαύροι, *AI/AN* (American Indian/Alaska Native): Ινδιάνοι/Γηγενείς Αλάσκας, *A/PI* (Asian/Pacific Islander): Ασιάτες/πληθυσμοί των νησιών του Ειρηνικού, *Hispanic*: Ισπανόφωνοι.

Στην Ευρώπη, η υψηλότερη θνησιμότητα παρατηρείται σε άνδρες και γυναίκες των ανατολικών και βορειοδυτικών χωρών, σε αντίθεση με τις χώρες της Νότιας Ευρώπης όπου η θνησιμότητα είναι χαμηλότερη. Η Ελλάδα, συγκαταλέγεται μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με τα μικρότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου. Παρ'όλα αυτά, αποτελεί σημαντική αιτία θνησιμότητας καταλαμβάνοντας την τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στην Ελλάδα [24].

Το μεγαλύτερο ποσοστό των νεοπλασιών του παχέος εντέρου εντοπίζεται κυρίως στο ορθό (35%) και στο σιγμοειδές κόλον (25%). Ωστόσο πρόσφατα διακρίνεται μετατόπιση και συγκεκριμένα αύξηση της συχνότητας εντοπισμού και στο δεξιό κόλον (τυφλό, ανιόν, δεξιό τμήμα του εγκαρσίου). Το αδενοκαρκίνωμα στο δεξιό κόλον είναι ασυμπτωματικό για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα να επιτείνεται η σημασία της δευτερογενούς πρόληψης (πρόληψη με ανίχνευση προκλινικών αλλοιώσεων) [25-27].

Τα αδενοκαρκινώματα του ορθού, συμπεριφέρονται ανάλογα με τα αδενοκαρκινώματα που εντοπίζονται στο κόλον. Ωστόσο, η θεραπεία σε ορισμένες

περιπτώσεις διαφέρει ανάλογα με την περιοχή στην οποία δημιουργείται το νεόπλασμα [7].

1.1.7. Παθογένεια

Η δημιουργία και η ανάπτυξη νεοπλασιών του παχέος εντέρου αποτελεί τη συνισταμένη πολλών παραγόντων καθιστώντας την έτσι πολυπαραγοντική.

Ο βαθμός της γενετικής προδιάθεσης από άτομο σε άτομο ποικίλει και εξαρτάται από την παρουσία κληρονομήσιμων μεταλλάξεων σε γονίδια κλειδιά για την κυτταρική διαίρεση όπως αυτά που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση και απόπτωση. Για παράδειγμα, η πρωτεΐνη APC δρα ογκοκατασταλτικά περιορίζοντας τη μεταγραφή ογκογονιδίων [28]. Στις αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στην APC οφείλονται το 85% των σποραδικών καρκινωμάτων του παχέος εντέρου οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό αδενωμάτων [29].

Η καρκινογένεση χαρακτηρίζεται από γενετική αστάθεια είτε σε επίπεδο χρωμοσωμάτων είτε σε επίπεδο γονιδίων. Ο πιο συχνός τύπος γενετικής αστάθειας που παρατηρείται στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι η χρωμοσωμική αστάθεια [29]. Ωστόσο, το σύνδρομο Lynch(HNPCC) χαρακτηρίζεται από μικροδορυφορική αστάθεια η οποία οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε μικρές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του DNA [30], ενώ για το σύνδρομο Cowden έχουν εντοπιστεί αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN [31].

1.1.8. Παράγοντες κινδύνου

Σύμφωνα με επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες, για την εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες. Η δημιουργία του ορθοκολικού αδενοκαρκινώματος αποτελεί συνέπεια της αλληλεπίδρασης κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (ιδιαίτερα των διατροφικών παραγόντων) [7].

Τροφή πλούσια σε λίπος, χοληστερόλη και πρωτεΐνες επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης του κολικού καρκίνου και του καρκίνου του ορθού. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι πιο συχνός στις Δυτικές και βιομηχανοποιημένες χώρες [32], γεγονός που σχετίζεται σχεδόν άμεσα με τις διατροφικές συνήθειες [33]

και τον τρόπο ζωής του εκάστοτε πληθυσμού [34]. Τα δυτικά διατροφικά πρότυπα έχουν γίνει τρόπος ζωής στις δυτικές χώρες Αμερική και Ευρώπη, ως αποτέλεσμα του γρήγορου ρυθμού ζωής. Τα διατροφικά πρότυπα δυτικού τύπου τα οποία έχουν συσχετισθεί με την παθογένεια της νόσου [35], περιέχουν κορεσμένα ζωικά λιπαρά, αλάτι και ζάχαρη [36], είναι χαμηλά σε φυτικές ίνες, φρούτα, λαχανικά, άφθονα σε αλκοόλ (κυρίως μπύρα). Εκτός από τους διατροφικούς παράγοντες, άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην δημιουργία της νόσου είναι το κάπνισμα και η παχυσαρκία. Η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος και το μεταβολικό σύνδρομο είναι παράγοντες που συλλειτουργούν και χαρακτηρίζουν τις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες [37]. Παρ'όλο που οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν αρκετά σημαντική επίδραση στην δημιουργία της νόσου, εντούτοις, παρατηρείται και μια άλλη αιτία παθογένεσης του ορθοκολικού καρκίνου η οποία είναι η αλληλεπίδραση των γονιδίων μεταξύ τους [38], δίδοντας έτσι έμφαση στην ανάγκη διαλεύκανσης γονιδιακών παραγόντων στην παθογένεια της νόσου.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την Οικογενή Πολυποδίαση και την ελκώδη κολίτιδα και λιγότερο με τους πολύποδες του παχέος εντέρου [16, 39]. Η οικογενής πολυποδίαση πρέπει να θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση, εφόσον στους περισσότερους ασθενείς αναπτύσσεται κακόηθες νεόπλασμα ακόμη και σε νεαρή ηλικία [16, 40].

1.1.9. Θεραπεία

Η σταδιοποίηση του ορθοκολικού καρκίνου είναι αυτή που καθορίζει και τον τύπο της θεραπείας που θα ακολουθήσει (Πίνακας 1.1). Ανάλογα με το μέγεθος, τη θέση και την επέκταση του όγκου θα καθοριστεί και η κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, όταν δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, συνίσταται η χειρουργική θεραπεία ή η συμπληρωματική θεραπεία η οποία περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Η προσθήκη της επικουρικής χημειοθεραπείας αυξάνει την πιθανότητα ίασης καθώς και την επιβίωση χωρίς νόσο αλλά ακόμα και τη συνολική επιβίωση [41].

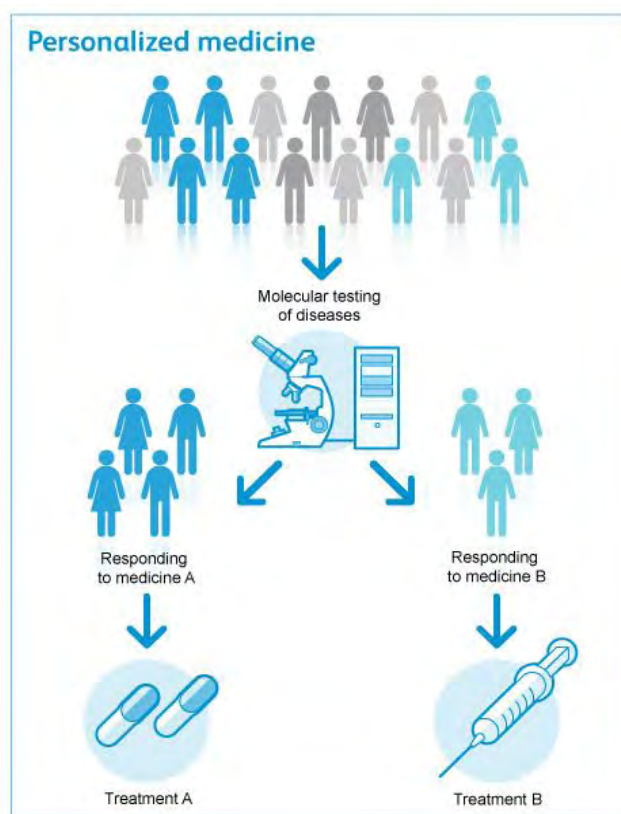
Πίνακας 1.1. Θεραπευτική αντιμετώπιση ορθοκολικού καρκίνου [22]. TNM (Tumor, Nodes, Metastasis): T= μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου, N= προσβολή λεμφαδένων, M= παρουσία ή όχι μεταστάσεων, ΧΘ: Χημειοθεραπεία, ΑΘ: Ακτινοθεραπεία.

Στάδιο κατά TNM και Dukes	Χαρακτηριστικά σταδιοποίησης	Χειρουργική επέμβαση	Συμπληρωματική θεραπεία
Στάδιο 0	Καρκίνωμα in situ	Τοπική εκτομή ή πολυπεκτομή επί υγιών ορίων και κολεκτομή για μεγαλύτερες βλάβες	
Στάδιο I (Dukes A)	Επέκταση στον υποβλεννογόνιο ή και μυϊκό χιτώνα	Ευρεία τοπική εκτομή και αναστόμωση	ΧΘ ή βιολογική θεραπεία ή και ΑΘ υπό προϋποθέσεις
Στάδιο II (Dukes B)	Επέκταση στον ορογόνο ή και επέκταση κατά συνέχεια ιστού σε άλλα όργανα ή διήθηση του σπλαχνικού περιτοναίου	Ευρεία τοπική εκτομή και αναστόμωση	
Στάδιο III (Dukes C)	Μεταστάσεις σε 1-3 ή και >4 επιχώριους λεμφαδένες	Ευρεία τοπική εκτομή και αναστόμωση	Συνδυασμένη ΧΘ και ΑΘ
Στάδιο IV (Dukes D)	Απομακρυσμένες μεταστάσεις	Τοπική εκτομή και αναστόμωση για την αντιμετώπιση πιθανής απόφραξης ή αιμορραγίας	Παρηγορική ΧΘ και ΑΘ

1.2. ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

1.2.1. Γενικά

Μέχρι πρόσφατα, οι περισσότερες φαρμακευτικές βιομηχανίες, για την ανάπτυξη και την παραγωγή των φαρμάκων, στηρίζονταν στη δημιουργία μίας κοινής θεραπείας για όλους τους ασθενείς. Παρ'όλα αυτά, η εμπειρία όλων αυτών των χρόνων έδειξε ότι αρκετά φάρμακα δεν αποφέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα σε ορισμένους ασθενείς. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη και στη ραγδαία εξέλιξη της εξατομικευμένης ιατρικής, όπου οι θεραπείες διαμορφώνονται ανάλογα με τις ιδιαίτερες ανάγκες των ασθενών, χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που παρέχουν οι διάφοροι βιολογικοί δείκτες.



Εικόνα 1.6: Εξατομικευμένη ιατρική με την χρήση της μεθόδου της Μοριακής Διαγνωστικής. Νέες μοριακές και διαγνωστικές τεχνολογίες χρησιμοποιούνται έτσι ώστε να προσδιοριστούν για επιλεγμένες ομάδες ασθενών, οι κατάλληλες θεραπευτικές αγωγές οι οποίες ενδέχεται να τους δώσουν τα καλύτερα αποτελέσματα [42].

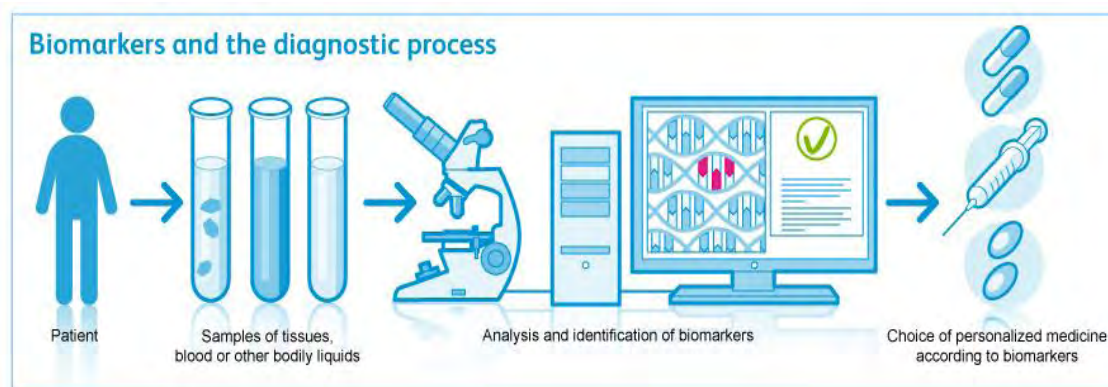
Ο σκοπός της εξατομικευμένης ιατρικής γενετικής είναι η παροχή αποτελεσματικών θεραπειών με παράλληλο περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών και κατ'επέκταση εξοικονόμηση χρημάτων. Πρόκειται για μία εξατομικευμένη προσέγγιση ασθενειών όπως η καρδιοπάθεια και ο καρκίνος, η οποία έχει ενσωματωθεί στην βιομηχανία των φαρμάκων [43, 44].

1.2.2. Μοριακή Διαγνωστική

Οι πληροφορίες, οι οποίες είναι απαραίτητες για την αποτελεσματική και σωστή λειτουργία της εξατομικευμένης ιατρικής, παρέχονται από διαγνωστικές εξετάσεις, ιδίως γονιδιακών μεταλλάξεων. Ένας από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους τομείς της Μοριακής Ιατρικής είναι η Μοριακή Διαγνωστική [43].

Στον τομέα της Μοριακής Διαγνωστικής, γίνεται ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος (του γενετικού προφίλ) για τον εντοπισμό γονιδίων (πρωτεϊνών και άλλων βιοδεικτών) που σχετίζονται με τον κίνδυνο για συχνά νοσήματα όπως είναι ο ορθοκολικός καρκίνος [45].

Η Μοριακή Διαγνωστική αποτελεί ένα ισχυρό και πολύ σημαντικό εργαλείο για την εξατομικευμένη ιατρική. Με την ανάλυση και την αξιολόγηση των βιολογικών δεικτών που ανιχνεύονται με την μέθοδο της Μοριακής Διαγνωστικής, γίνονται προσπάθειες έτσι ώστε να προσδιοριστεί για τον κάθε ασθενή, η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, η οποία ενδέχεται να του δώσει τα καλύτερα επιθυμητά αποτελέσματα. Για αυτό το λόγο, ο τομέας της Μοριακής Διαγνωστικής αποτελεί σημαντικό και αναπόσπαστο κομμάτι της εξατομικευμένης ιατρικής. [43].



Εικόνα 1.7: Ο ρόλος των βιοδεικτών και της διαγνωστικής διαδικασίας στην εξατομικευμένη ιατρική. Οι βιολογικοί δείκτες μπορούν να βοηθήσουν στην

διάγνωση των ασθενειών και στον καθορισμό εάν μια θεραπεία έχει λιγότερες ή περισσότερες πιθανότητες να είναι αποτελεσματική και να λειτουργήσει σωστά για τον συγκεκριμένο τύπο της ασθένειας [42].

Με τη συνεχώς αυξανόμενη γνώση για τις γενετικές ασθένειες και τις σύγχρονες εξελίξεις στον τομέα της Ιατρικής Γενετικής, δημιουργήθηκαν εταιρείες τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό, οι οποίες εκτελούν γενετικές εξετάσεις με την μέθοδο της «απευθείας κοινοποίησης στον καταναλωτή» (Direct-To-Consumer genetic tests: DTC) [46, 47]. Τα διαγνωστικά ερευνητικά εργαστήρια που επικεντρώνονται κυρίως στην Μοριακή Παθολογία-Γενετική, προσφέρουν την δυνατότητα έγκαιρης μοριακής διάγνωσης, πρόγνωσης και πρόληψης της εμφάνισης διαφόρων ασθενειών/ της νόσου και των επιπτώσεών τους.

Ακολουθώς (Πίνακας 1.2), αναφέρονται ενδεικτικά ορισμένες εταιρείες που υπάρχουν στην Ελλάδα και στο εξωτερικό, καθώς επίσης και τα γονίδια που εξετάζονται συγκεκριμένα για το ορθοκολικό αδενοκαρκίνωμα.

Πίνακας 1.2. Εταιρείες που διεξάγουν διαγνωστικές εξετάσεις γονιδιακών μεταλλάξεων, για τον κίνδυνο εμφάνισης του Ορθοκολικού καρκίνου, στα συγκεκριμένα γονίδια.

ΧΩΡΑ	ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ	ΓΟΝΙΔΙΑ								
ΕΛΛΑΔΑ	Locus Medicus [48]	APC	AXIN2	BRAF	MLH1	MLH2	MLH6	MYH	PMS2	TGFβR2
	BioGenomica [49]	APC	CDH1	MLH1	MSH2					

Πίνακας 1.2. (συνέχεια)

ΧΩΡΑ	ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ	ΓΟΝΙΔΙΑ								
ΕΛΛΑΔΑ	Βιοδιάγνωση [50]	APC	MLH1	MSH2	MSH6	MYH				
ΑΜΕΡΙΚΗ	Pathway Genomics [51]	APC	BMP1A	CDH1	CHEK2	MDM2	MLH1	MSH2	MSH6	MUTYH
		PMS2	PTEN	SMAD4	STK11	TP53				
	City of Hope [52]	AKT1	APC	BRAF	EPCAM	KRAS	MLH1	MSH2	MSH6	MUTYH
		NRAS	PIK3CA	PMS2	PTEN	SMAD4	SRC			

1.3. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στη σύγχρονη εποχή, ο ορθοκολικός καρκίνος και πιο συγκεκριμένα η πρόληψη και η διάγνωση αυτής της πολύπλοκης νόσου, απασχολεί την Γαστρεντερολογική κοινότητα περισσότερο από οποιοδήποτε άλλη ασθένεια. Η συγκεκριμένη νόσος είναι η ιδανικότερη περίπτωση νόσου για διεξαγωγή ερευνών αλλά και εφαρμογή προγραμμάτων επίβλεψης και διερεύνησης στον πληθυσμό [53]. Το γεγονός αυτό, αυξάνει τα βιοϊατρικά δεδομένα ολοένα και περισσότερο, με αποτέλεσμα την συνεχής συσσώρευσή τους.

Αν και το καρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι μία πολυπαραγοντική ασθένεια με συχνά επίκτητες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν μόνο οι γονιδιακοί/γενετικοί παράγοντες, καθώς είναι οι σημαντικότεροι (και κατ'επέκταση προβλέψιμοι) παράγοντες που επηρεάζουν την γενετική προδιάθεση για δημιουργία του νεοπλάσματος είτε του παχέος εντέρου είτε του ορθού. Αυτοί είναι άλλωστε οι παράγοντες που μπορούν να διερευνηθούν εργαστηριακά σε οποιαδήποτε ηλικία, πολύ πριν την εμφάνιση της νόσου και να βοηθήσουν τον ενδιαφερόμενο να διαμορφώσει τον τρόπο ζωής του. Οι υπόλοιποι παράγοντες, όπως οι περιβαλλοντικοί και οι διατροφικοί, μπορούν να διαμορφωθούν ανάλογα με την περιοχή και με τον τρόπο ζωής του κάθε ανθρώπου. Σε αντίθεση με το γονιδιακό παράγοντα, όπου ο άνθρωπος, δεν μπορεί να καθορίσει το γονιδίωμα του, ούτε και να το αλλάξει. Ο γονιδιακός παράγοντας έχει καθοριστικό ρόλο στη δημιουργία του νεοπλάσματος, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους παράγοντες οι οποίοι απλά αυξάνουν ή μειώνουν τον κίνδυνο της εμφάνισης του καρκίνου.

Στα πλαίσια αυτής της πτυχιακής εργασίας επιχειρήθηκε επισκόπηση, συλλογή και ανάλυση των δεδομένων που σχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο και δημιουργία μίας βάσης δεδομένων με αξιόπιστες και επαναλήψιμες μελέτες γενετικής συσχέτισης που αφορούν γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου. Η προσπάθεια αυτή αποσκοπεί στην κατασκευή ενός γονιδιακού προφίλ για την πρόβλεψη του Ορθοκολικού καρκίνου. Ένα γονιδιακό προφίλ που περιλαμβάνει έναν συγκεκριμένο εξεταζόμενο αριθμό γονιδίων, με βάση τα οποία υπολογίζεται η πιθανότητα ενός ατόμου (ο εξατομικευμένος κίνδυνος του ατόμου) που έχει τα συγκεκριμένα γονίδια, να εμφανίσει καρκίνο.

Στην παρούσα εργασία, επιχειρήθηκε η συλλογή, ο συνδυασμός και η αξιολόγηση πολλών δημοσιευμένων δεδομένων με σαφή, μαθηματικά εδραιωμένο τρόπο έτσι ώστε να γίνει εφικτή η αξιόπιστη, ακριβής και εύχρηστη μέθοδος εκτίμησης για τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου που να εγγυάται και την ασφάλεια ενός θεραπευτικού σχήματος. Για την συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα αυστηρά κριτήρια Venice. Συγκεκριμένα, για τη βαθμολόγηση της αξιοπιστίας των συσσωρευτικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα ποιοτικά αυτά κριτήρια, τα οποία λαμβάνουν υπόψη, το ποσό, τη συνέπεια και την προστασία από την προκατάληψη στα στοιχεία [54, 55]. Διεξήχθη επισκόπηση και συγκέντρωση όλων των πληροφοριών και ακολούθως δημιουργήθηκε μία βάση δεδομένων. Η βάση δεδομένων περιείχε αξιόπιστες και επαναλήψιμες μελέτες γενετικής συσχέτισης που αφορούν γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) οι οποίοι εμπλέκονται στην ασθένεια. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, προήλθαν από ευρυγονιδιωματικές μελέτες (Genome Wide Association Studies), από συγκεντρωτικές αναλύσεις (Pooled analyses), από συνδυασμένες αναλύσεις (Combined analyses) και από μετα-αναλύσεις (meta-analyses). Με τα αξιόπιστα αυτά δεδομένα κατασκευάστηκε ένα μαθηματικό μοντέλο το οποίο συμβάλλει στην πρόβλεψη γενετικής προδιάθεσης του νεοπλασματος του παχέος εντέρου. Ουσιαστικά, ανάλογα με το γονιδίωμα ενός ανθρώπου, υπολογίζεται η πιθανότητα και κατ'επέκταση ο κίνδυνος να εμφανίσει τη συγκεκριμένη ασθένεια.

Σκοπός αυτής της προσπάθειας ήταν η κατασκευή ενός μαθηματικού μοντέλου που θα αποτελέσει ένα χρήσιμο και αξιόπιστο εργαλείο τόσο για τις αναλύσεις όσο και για τις έρευνες στον τομέα της Ιατρικής Γενετικής.

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας και κριτήρια επιλογής

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία, διεξήχθη αναζήτηση άρθρων στην Βιβλιογραφική βάση δεδομένων Pubmed, μέχρι και τις 19 Δεκεμβρίου 2012, με το εξής ερώτημα:

((cancer OR carcinoma OR tumor OR neoplasma) AND ("GWAS" OR "genome-wide association" OR "genome wide association" OR meta-analysis OR "collaborative analysis" OR "pooled analysis" OR "pooled analyses" OR "individual-level data" OR "individual-level" OR "individual patients data" OR "individual data" OR "individual patients data" OR "individual patient data")) AND (polymorphism OR mutant OR mutation OR variant OR allele OR gene)) AND (colorectal OR rectal OR colon) .

Επιλέχθηκαν μετα-αναλύσεις μελετών γενετικής συσχέτισης, μετα-αναλύσεις ευρυγονιδιωματικών μελετών, συγκεντρωτικές αναλύσεις, ευρυγονιδιωματικές μελέτες και συνδυασμένες αναλύσεις. Αυτές οι αναλύσεις αφορούσαν γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) και την εμπλοκή τους στην ασθένεια (Ορθοκολικό καρκίνο ή Ορθοκολικό αδένωμα). Αποκρίστηκαν τα άρθρα τα οποία μελετούσαν την γενετική συσχέτιση της ασθένειας με απόκριση σε φαρμακευτικές ουσίες. Δεν τέθηκαν περιορισμοί σχετικά με τη χώρα και τη γλώσσα γραφής της δημοσίευσης, ενώ μελέτες που ερευνούσαν την ύπαρξη γενετικής συσχέτισης ενός γονιδίου με την ασθένεια, με εφαρμογές σε ζώα και όχι σε ανθρώπους, δεν έγιναν αποδεκτές, καθώς επιλέχθηκαν μόνο μελέτες που είχαν εφαρμογές σε ανθρώπους. Άρθρα στα οποία αναφερόταν είτε η γενετική συσχέτιση της ασθένειας με απλότυπους (χωρίς να δίνουν αποτελέσματα για κάθε γονίδιο ξεχωριστά) είτε οι εκφράσεις των γονιδίων, απορρίφθηκαν.

2.2. Συλλογή/Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα προήλθαν από ευρυγονιδιωματικές μελέτες (Genome Wide Association studies), από μετα-αναλύσεις (Meta-analyses), από συνδυασμένες αναλύσεις (Combined analyses) και συγκεντρωτικές αναλύσεις (Pooled analyses).

Οι πληροφορίες που αντλήθηκαν από τα επιλεγόμενα άρθρα, καταγράφηκαν σε ειδικό διαμορφωμένο ηλεκτρονικό αρχείο (φύλλα excel). Έγινε συλλογή δεδομένων μόνο από τα άρθρα τα οποία παρουσίασαν τουλάχιστον μία στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση του μελετώμενου γονιδίου με την ασθένεια. Στατιστική σημαντικότητα ενός αποτελέσματος υπήρχε όταν σε ένα τουλάχιστον από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας ίσχυαν τα παρακάτω:

- το p-value (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας) ήταν μικρότερο του 0.05 και
- το διάστημα εμπιστοσύνης (στο οποίο υπάρχει 95% πιθανότητα να περιλαμβάνεται η πραγματική τιμή) ΔΕΝ περιείχε την μονάδα.

Αρχικά, καταγράφηκε το όνομα του πρώτου συγγραφέα του κάθε άρθρου, ο τίτλος του επιστημονικού εντύπου που περιείχε το δημοσιευμένο άρθρο, το έτος δημοσίευσης και ο αποκλειστικός αναγνωριστικός κωδικός για το κάθε άρθρο στην βάση δεδομένων βιβλιογραφίας PubMed (PMID).

Υπήρξαν μελέτες (μετα-αναλύσεις), που έδιναν αποτελέσματα για περισσότερα από ένα μοντέλα κληρονομικότητας (το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας και το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας). Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα δεδομένα αυτής της μελέτης καταγράφηκαν στην ίδια γραμμή φύλλου excel, κάτω από την ανάλογη στήλη για το κάθε μοντέλο. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας, στην ίδια εγγραφή (για την κάθε μελέτη), είναι τα ακόλουθα:

- ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds ratio, OR)
- το κάτω και άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης (στο οποίο υπάρχει 95% πιθανότητα να περιέχεται η πραγματική τιμή OR)
- το p-value (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας): Για τιμές $p\text{-value} < 0.05$, τότε υπάρχει στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση του μελετούμενου πολυμορφισμού με την ασθένεια.
- το p-value (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας) της ετερογένειας (μεταξύ των επιμέρους μελετών της κάθε μετα-ανάλυσης): Για τιμές $p\text{-het} < 0.05$, τότε υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους μελετών.
- το στατιστικό μέτρο I^2 . Περιγράφει το ποσοστό της διακύμανσης (μεταβολής), που υπάρχει στις επιμέρους μελέτες, το οποίο οφείλεται στην ετερογένεια παρά στην τύχη. Για τιμές $I^2 > 50\%$ (σύνηθες κατώφλι για ύπαρξη

ετερογένειας), δηλώνεται ύπαρξη στατιστικά σημαντικής ετερογένειας και ο υπολογισμός ενός μόνο συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα.

- το στατιστικό μέτρο Cochran's Q της ετερογένειας
- εάν πραγματοποιήθηκε ή όχι έλεγχος συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης
- εάν πραγματοποιήθηκε ή όχι αθροιστική μετα-ανάλυση

Επιπλέον, για κάθε μελέτη καταγράφηκε ως κυρίαρχο το μοντέλο που ήταν το πιο ισχυρό (ανάμεσα στα τρία μοντέλα κληρονομικότητας), σύμφωνα με το μοντέλο που είχε το μεγαλύτερο z-score (Εξίσωση 2.6). Υπήρχαν περιπτώσεις, όπου όρισμένα άρθρα δεν έδιναν αποτελέσματα και για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας. Αν ένα άρθρο έδινε αποτελέσματα μόνο για ένα από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας, τότε αυτό ήταν το επικρατέστερο. Σε μία μελέτη, η οποία έδινε αποτελέσματα για περισσότερα από ένα μοντέλα κληρονομικότητας, αν έστω και ένα από αυτά ήταν στατιστικά σημαντικό, τότε καταγράφηκαν τα δεδομένα και των υπόλοιπων μοντέλων κληρονομικότητας.

Υπήρξαν άρθρα τα οποία είχαν δεδομένα για περισσότερους από έναν διαφορετικούς πληθυσμούς ξεχωριστά, αλλά και για μικτούς πληθυσμούς (συμμετέχοντες από διαφορετικούς πληθυσμούς μαζί). Σε περίπτωση που ένα άρθρο, παρουσίασε στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση της ασθένειας με ένα γονίδιο στους μικτούς πληθυσμούς, ενώ για τον κάθε πληθυσμό ξεχωριστά δεν παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα, τότε από το άρθρο αυτό καταγράφηκαν και τα δεδομένα για τα μη στατιστικά αποτελέσματα για τον κάθε πληθυσμό ξεχωριστά. (ως ξεχωριστές γραμμές στο excel). Για να διαχωρίζονται οι στατιστικά σημαντικές καταχωρήσεις από τις μη στατιστικά σημαντικές, προστέθηκε στο αρχείο μία μεταβλητή "Statistical significant association", η οποία για τις σημαντικές καταχωρήσεις είχε την τιμή "YES", ενώ για τις μη σημαντικές είχε την τιμή "NO".

Στις συλλεγόμενες πληροφορίες περιλήφθηκαν αποτελέσματα όχι μόνο για το κακόηθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου αλλά και για το καλόηθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου. Καταχωρήθηκαν δεδομένα από άρθρα τα οποία μελετούσαν και παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον Ορθοκολικό καρκίνο και για το Ορθοκολικό αδένωμα.

Στα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί, περιλήφθηκαν το είδος της μελέτης, ο αριθμός των συμμετεχόντων, τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων, ο αριθμός

των επιμέρους μελετών, η φυλή στην οποία ανήκουν οι συμμετέχοντες, το όνομα του μελετώμενου πολυμορφισμού (SNP), η θέση του πολυμορφισμού στο χρωμόσωμα/γονιδίωμα, το φυσιολογικό αλληλόμορφο και το αλληλόμορφο κινδύνου, το όνομα του γονιδίου στο οποίο ανήκει ο πολυμορφισμός και ο φαινότυπος της ασθένειας όπως δινόταν από τη μελέτη. Για κάθε φυλή, καταγράφηκε και η συχνότητα εμφάνισης του αλληλόμορφου κινδύνου στον πληθυσμό ελέγχου. Επιπλέον, καταγράφηκαν και τα χαρακτηριστικά των ανθρώπων που συμμετείχαν στις αναλύσεις (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, καπνιστικές συνήθειες, αλκοόλ, φυσική δραστηριότητα, πρόσληψη διαφόρων ουσιών, διατροφικές συνήθειες).

Ανάμεσα στις συλλεγόμενες πληροφορίες, συμπεριλαμβάνεται και η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε με βάση την ύπαρξη ή όχι ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών (μοντέλο τυχαίας επίδρασης ή μοντέλο σταθερής επίδρασης).

2.2.1. Είδος ανάλυσης

Μετα-ανάλυση (Meta – analysis)

Πρόκειται για ένα στατιστικό εργαλείο, το οποίο συγκεντρώνει και επεξεργάζεται τα δεδομένα και τα αποτελέσματα διάφορων ερευνητικών μελετών, που ασχολούνται με το ίδιο ερώτημα, έτσι ώστε να δημιουργηθεί μία συνοπτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Συνδυάζονται και συνοψίζονται τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών, με μαθηματικό τρόπο χρησιμοποιώντας μία διαδικασία υπολογισμού σταθμισμένων μέσων όρων, έτσι ώστε να εξαχθεί ένα συνολικό συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Το τελικό συνολικό αποτέλεσμα που υπολογίζεται από την μετα-ανάλυση, έχει μεγαλύτερη ακρίβεια, στατιστική ισχύ και εγκυρότητα σε σύγκριση με την κάθε επιμέρους μελέτη ξεχωριστά.

Στην μετα-ανάλυση, αποφεύγεται οποιοδήποτε παραπλανητικό συνοπτικό αποτέλεσμα το οποίο προκύπτει αγνοώντας την ακρίβεια των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εφαρμογής ενός μοντέλου τυχαίας επίδρασης ή ενός μοντέλου σταθερής επίδρασης. Το μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί καθορίζεται από την εκτίμηση της ύπαρξης της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών που χρησιμοποιούνται στην μετα-ανάλυση. Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, θεωρεί ότι όλες οι μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην μετα-ανάλυση

έχουν την ίδια πραγματική επίδραση στον πληθυσμό. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, υποθέτει ότι η επίδραση της παρέμβασης είναι διαφορετική στον πληθυσμό κάθε επιμέρους μελέτης [56-58].

Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης

Πρόκειται για ένα συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης το οποίο οδηγεί στην σημαντική μείωση της εγκυρότητας μίας μετα-ανάλυσης. Επομένως, επιβάλλεται ο εντοπισμός του σφάλματος δημοσίευσης. Η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης γίνεται προτού πραγματοποιηθεί η μετα-ανάλυση. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι στους οποίους οφείλεται η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης. Οι ερευνητές στέλνουν συχνότερα για δημοσίευση στα περιοδικά, άρθρα με θετικά αποτελέσματα σε αντίθεση με μελέτες που έχουν αρνητικά αποτελέσματα. Κατ'επέκταση, τα περισσότερα περιοδικά δημοσιεύουν πιο συχνά μελέτες που έχουν θετικά αποτελέσματα και λιγότερο συχνά μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να συμπεριληφθούν άρθρα με θετικά ευρήματα σε μία συστηματική ανασκόπηση, απ'ότι άρθρα με αρνητικά ευρήματα. Ο πιο συνήθης τρόπος εκτίμησης του σφάλματος δημοσίευσης είναι η κατασκευή ενός διαγράμματος «χωνί» (funnel plot). Ο κάθετος άξονας αντιστοιχεί στον αριθμό των συμμετεχόντων επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση. Ο οριζόντιος άξονας, αντιστοιχεί στο μέτρο σχέσης που υπολογίζεται στις μελέτες αυτές (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων κ.ά.). Σε περίπτωση που δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης, στο διάγραμμα «χωνί» απεικονίζεται ένας συμμετρικός ανεστραμμένος κώνος ή χωνί, αποτελούμενο από τα σημεία του διαγράμματος, που αντιστοιχούν στις διάφορες επιμέρους μελέτες. Σε περίπτωση ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης, απεικονίζεται μία ασυμμετρία στο διάγραμμα «χωνί».

Ετερογένεια μελετών

Η μετα-ανάλυση εξάγει ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα, με αυξημένη στατιστική ισχύ, που προέρχεται από μία σύνθεση ανεξάρτητων συνόλων δεδομένων (των μελετών που επιλέγονται μέσα από την διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης). Ο επιτυχής συνδυασμός των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, βασίζεται στην ομοιογένεια μεταξύ των μελετών αυτών. Ο βαθμός στον οποίο οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους, επηρεάζει σημαντικά την

εγκυρότητα και την ακρίβεια της μετα-ανάλυσης. Υπάρχουν περιπτώσεις που στα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών, παρουσιάζεται μία ορισμένη μεταβλητότητα η οποία οφείλεται στην τύχη. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις που τα αποτελέσματα των μελετών που επιλέχθηκαν για την μετα-ανάλυση, είναι ετερογενή σε μεγαλύτερο βαθμό από εκείνο που αναμένεται από τύχη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο υπολογισμός ενός μόνο τελικού συγκεντρωτικού αποτελέσματος υπάρχει πιθανότητα να οδηγήσει σε λάθος συμπεράσματα, για αυτό εφαρμόζεται άλλο είδος ανάλυσης (διαστρωματική ανάλυση ή ανάλυση της παλινδρόμησης).

Η εκτίμηση της ετερογένειας καθορίζει την μαθηματική μέθοδο που θα εφαρμοστεί με σκοπό τον υπολογισμό του συνολικού συνδυασμένου αποτελέσματος. Όταν υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των μελετών, τότε εφαρμόζεται το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed-effects model), ενώ όταν υπάρχει ετερογένεια, τότε εφαρμόζεται το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model) [57, 58].

Ευρυγονιδιωματική μελέτη (Genome Wide Association Study, GWAS)

Πρόκειται για μελέτη στην οποία ερευνάται ολόκληρο το γονιδίωμα, σε αντίθεση με άλλα είδη μελετών στις οποίες εφαρμόζονται μέθοδοι ελέγχου ορισμένων ή μίας μόνο γενετικής παραλλαγής από ολόκληρο το γονιδίωμα.

Ένας μεγάλος αριθμός κοινών γενετικών παραλλαγών, κυρίως μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs), εξετάζεται σε ένα μεγάλο πλήθος ατόμων (εκατοντάδες ή ακόμη και χιλιάδες) που συμμετέχουν στη μελέτη αυτή με σκοπό να εντοπιστεί οποιαδήποτε ύπαρξη συσχέτισης ενός πολυμορφισμού με κάποια πολύπλοκη ασθένεια ή με κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό των συμμετεχόντων. Σε μία ευρυγονιδιωματική μελέτη οι συμμετέχοντες χωρίζονται σε 2 ομάδες. Στην μία ομάδα είναι οι ασθενείς (cases), αυτοί δηλαδή που έχουν την ασθένεια. Στην δεύτερη ομάδα ανήκουν οι άνθρωποι που δεν έχουν την συγκεκριμένη ασθένεια (controls) (είτε ανήκουν στο ίδιο νοσοκομείο, είτε είναι υγιείς συγγενείς των ασθενών). Σε αυτή τη μελέτη, συγκρίνονται τα DNA από τις 2 διαφορετικές ομάδες ανθρώπων που συμμετέχουν. Συγκεκριμένα, δίνεται ένα δείγμα DNA από τον κάθε συμμετέχοντα. Με την χρήση συστοιχιών SNPs, μπορεί να διαβαστεί ένας τεράστιος αριθμός γενετικών παραλλαγών από το κάθε δείγμα του DNA του καθενός. Σε περίπτωση που μία συγκεκριμένη γενετική παραλλαγή (ένα αλληλόμορφο) εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που φέρουν την ασθένεια, τότε εξάγεται το

συμπέρασμα ότι ο συγκεκριμένος μονο-νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός παρουσιάζει σημαντική γενετική συσχέτιση με την ασθένεια αυτή και επομένως το SNP αυτό επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Οι ευρυγονιδιωματικές μελέτες εντοπίζουν μονο-νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) αλλά και άλλες γενετικές παραλλαγές στο DNA που συσχετίζονται με μία ασθένεια, χωρίς όμως να προσδιορίζουν ακριβώς ποια είναι τα γονίδια που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Οι μελέτες αυτές αποτελούν μία σημαντική εξέλιξη όσον αφορά την ανακάλυψη γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν μία ασθένεια. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί σημαντικοί παράγοντες που μειώνουν το κύρος των αποτελεσμάτων μίας ευρυγονιδιωματικής μελέτης. Στις GWAS υπάρχει η πιθανότητα να εξαχθούν ψευδώς-θετικά και ψευδώς-αρνητικά αποτελέσματα, λόγω πιθανών σφαλμάτων που μπορεί να συμβούν κατά την διάρκεια του προσδιορισμού ενός γονοτύπου. Οι μελέτες αυτές διαθέτουν κάποιους περιορισμούς, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις, εξηγούν μόνο ένα μικρό ποσοστό της διακύμανσης του φαινοτύπου. Επομένως, είναι δύσκολο να αποδοθεί ο μηχανισμός της απώλειας λειτουργίας ενός γονιδίου σε ένα SNP [59-63].

Συνδυασμένη ανάλυση (Replication studies και GWAS) (Combined analysis (Replication studies and GWAS))

Συνδυάζει τα αποτελέσματα από περισσότερες από μία μελέτες, δίνοντας ένα τελικό συνδυαστικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, ο αριθμός των συμμετεχόντων της κάθε επιμέρους μελέτης δεν υπολογίζεται πουθενά κατά τη διάρκεια του υπολογισμού του συνολικού αποτελέσματος. Η ισχύς της κάθε επιμέρους μελέτης δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα που εξάγεται από την συνδυασμένη ανάλυση.

Τα αποτελέσματα που προέρχονται από επαναληπτικές μελέτες (Replication studies, επανάληψη ανάλυσης από προηγούμενες μελέτες), μαζί με τα αποτελέσματα ευρυγονιδιωματικών μελετών (GWAS), συνδυάζονται και δίνουν ένα συνολικό αποτέλεσμα.

Συγκεντρωτική ανάλυση (Pooled analysis)

Είναι ανάλυση, στην οποία συγκεντρώνονται τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών που περιλαμβάνονται στην ανάλυση, χωρίς όμως να λαμβάνεται

υπ' όψιν το μέγεθος του δείγματος (αριθμός συμμετεχόντων) και η ισχύς της κάθε επιμέρους μελέτης.

Πρόκειται για ένα είδος ανάλυσης το οποίο έχει αρκετά κοινά στοιχεία με την μέθοδο της μετα-ανάλυσης. Ωστόσο, η συγκεντρωτική ανάλυση, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως μετα-ανάλυση. Η κυριότερη διαφορά που υπάρχει ανάμεσα στην συγκεντρωτική ανάλυση και στην μετα-ανάλυση, είναι ότι στη συγκεντρωτική ανάλυση διεξάγεται ένας από κοινού σχεδιασμός για την συλλογή και την ανάλυση των δεδομένων των επιμέρους μελετών, με σκοπό να αποφευχθούν μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις επιμέρους μελέτες. Η σταθερότητα των αποτελεσμάτων όλων των επιμέρους μελετών που διεξάγονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς, μπορεί να εξεταστεί σε μία συγκεντρωτική ανάλυση με την χρήση διαφορετικών μεθόδων (μαθηματικών μοντέλων) μελέτης. Αλληλεπιδράσεις και διάφοροι παράγοντες κινδύνου, μπορούν να εξεταστούν ευκολότερα σε μία συγκεντρωτική ανάλυση, σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που εξάγει μία μετα-ανάλυση, με πιο έγκυρα και ακριβή συμπεράσματα όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ έκθεσης και ασθένειας [64, 65].

2.2.2. Λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR)

Η παρουσίαση στοιχείων μίας μελέτης ασθενών-μαρτύρων γίνεται με τη μορφή ενός τετράπτυχου πίνακα (2x2) (Πίνακας 2.1).

Πίνακας 2.1. Στοιχεία ασθενών-μαρτύρων σε μία αναδρομική μελέτη [66].

	Ασθενείς (cases)	Μάρτυρες(υγιείς) (controls)	
Εκτεθειμένος στο παράγοντα κινδύνου	a	b	a+b
Μη εκτεθειμένος στο παράγοντα κινδύνου	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Σχετική πιθανότητα (Odds)

Η σχετική πιθανότητα (Odds), αντιπροσωπεύει την πιθανότητα εμφάνισης ενός ενδεχομένου (έκθεση στον παράγοντα κινδύνου) διά την πιθανότητα μη εμφάνισης του ενδεχομένου αυτού (μη έκθεση στον παράγοντα κινδύνου) σε μία ομάδα του πληθυσμού (για παράδειγμα στους ασθενείς). Η σχετική πιθανότητα (Odds) για την κάθε ομάδα του πληθυσμού, περιγράφεται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$Odds(cases) = \frac{a}{c} \quad (2.1)$$

$$Odds(controls) = \frac{b}{d} \quad (2.2)$$

Λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR)

Ο όρος “Odds Ratio” αναφέρεται στην αναλογία των σχετικών πιθανοτήτων μίας ομάδας του πληθυσμού, τους ασθενείς, (Odds(cases)) προς τα Odds μίας άλλης ομάδας του πληθυσμού, τους υγιείς, (Odds(controls)), ως προς κάποιο χαρακτηριστικό (έκθεση στον παράγοντα κινδύνου). Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio), περιγράφεται από την ακόλουθη εξίσωση [66]:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} \quad (2.3)$$

2.2.3. Σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, RR)

Το μέτρο του σχετικού κινδύνου περιγράφει το κατά πόσο ένας συγκεκριμένος παράγοντας /χαρακτηριστικό σχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση μιας ασθένειας. Ο σχετικός κίνδυνος ορίζεται ως η αναλογία του κινδύνου ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο, ενώ έχει εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου, προς τον κίνδυνο ένα άτομου να παρουσιάσει τη νόσο ενώ δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου [67, 68]. Ο σχετικός κίνδυνος (RR), περιγράφεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \quad (2.4)$$

Η ερμηνεία του σχετικού κινδύνου δίνεται από τις παρακάτω προτάσεις:

1. $RR = 1$

Υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ των δύο μελετώμενων μεταβλητών (νόσος και παράγοντας κινδύνου). Ο μελετώμενος παράγοντας δεν σχετίζεται καθόλου με την εμφάνιση της ασθένειας.

Η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στους εκτεθέντες (στον παράγοντα κινδύνου) είναι ίση με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στους μη εκτεθέντες.

2. $RR = \alpha$ και

(i) $\alpha > 1$

Ο μελετώμενος παράγοντας σχετίζεται με την εμφάνιση της ασθένειας. Ο παράγοντας κινδύνου έχει επιβαρυντική επίδραση στην εμφάνιση της νόσου.

Ένα άτομο που φέρει τον παράγοντα κινδύνου (είναι εκτεθειμένο), έχει $\alpha - 1$ (ή $(\alpha - 1)100\%$) φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει τη νόσο από κάποιο άτομο που δε φέρει τον παράγοντα κινδύνου.

Ένα άτομο που είναι εκτεθειμένο στον παράγοντα, έχει $\alpha - 1$ φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσει τη νόσο από ένα μη εκτεθειμένο άτομο.

(ii) $\alpha < 1$

Ο μελετώμενος παράγοντας σχετίζεται με την εμφάνιση της ασθένειας. Ο παράγοντας κινδύνου έχει προστατευτικό ρόλο και προλαμβάνει την εμφάνιση της νόσου.

Ένα άτομο που φέρει τον παράγοντα κινδύνου (είναι εκτεθειμένο), έχει $1 - \alpha$ (ή $(1 - \alpha)100\%$) φορές μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσει τη νόσο από κάποιο άτομο που δε φέρει τον παράγοντα κινδύνου.

Αν για παράδειγμα $RR = 0.5$, τότε η τιμή αυτή ισοδυναμεί με διπλάσια ($RR=2$) πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε όσους δεν εκτίθενται

στον εν λόγω παράγοντα σε σχέση με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στους εκτεθέντες [68-70].

Ο σχετικός κίνδυνος εκφράζει την ισχύ ενός αιτιολογικού παράγοντα να προλάβει (προστατευτικό ρόλο) ή να επάγει (επιβαρυντικό ρόλο) την εμφάνιση μιας παθολογικής κατάστασης.

Ουσιαστικά, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (OR) και ο σχετικός κίνδυνος (RR) εκφράζουν την ίδια έννοια με διαφορετικούς τρόπους. Παρ'όλα αυτά, ο σχετικός κίνδυνος δεν αποτελεί κατάλληλο μέτρο εκτίμησης κινδύνου σε επίπεδο πληθυσμού[67, 68]. Το μέτρο του δεν μπορεί να υπολογιστεί σε συνθήκες μελέτης ασθενών μαρτύρων. Το άθροισμα των στηλών (ασθενείς και μάρτυρες), σύμφωνα με την Εξίσωση 2.4 και τον Πίνακα 2.1, δεν έχει έννοια αφού δεν αντιπροσωπεύει κάτι πραγματικό. Για αυτόν το λόγο, ως μέτρο συσχέτισης στις αναδρομικές μελέτες ασθενών – μαρτύρων χρησιμοποιείται ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων. Για σπάνια νοσήματα στον πληθυσμό, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (OR), αποτελεί καλό εκτιμητή του σχετικού κινδύνου (RR).

2.2.4. Τυπική τιμή (Standard score, z-score)

Το z-score αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο στατιστικό μέτρο, καθώς:

- (α) παρέχει πληροφορίες για μία συγκεκριμένη τιμή, αν είναι ίση, μεγαλύτερη ή μικρότερη από τη μέση τιμή. Δίνει δεδομένα για τη θέση μίας συγκεκριμένης τιμής σχετικά με το μέσο όρο της κανονικής κατανομής. Το z-score, υπολογίζει για μία τιμή, πόσο μακριά απέχει, πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή της κανονικής κατανομής.
- (β) δίνει την δυνατότητα να συγκριθούν 2 τιμές σκορ/βαθμολογίες που προέρχονται από διαφορετικές κανονικές κατανομές.

Η απόλυτη τιμή του z-score αντιπροσωπεύει την απόσταση που απέχει ένα στοιχείο από τη μέση τιμή, σε μονάδες μέτρησης της τυπικής απόκλισης. Δείχνει πόσες τυπικές αποκλίσεις απέχει μία τιμή από την μέση τιμή του πληθυσμού.

Εκφράζεται με την ακόλουθη εξίσωση:
$$z = \frac{(X - \mu)}{\sigma}, \quad (2.5)$$

όπου το X είναι η τιμή του στοιχείου, το μ είναι η μέση τιμή στον πληθυσμό και το σ η τυπική απόκλιση.

Παρ'όλα αυτά, στην παρούσα πτυχιακή εργασία, με βάση τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί, ο υπολογισμός του z-score, έγινε με τον εξής ισοδύναμο τρόπο:

$$SE = \frac{\log(uppOR) - \log(lowOR)}{2 * 1.96} \quad \text{και} \quad z = \frac{\log(OR)}{SE} \quad (2.6)$$

Ερμηνεία του z-score:

- $z = 0$: το στοιχείο είναι ίσο με τη μέση τιμή
- $z < 0$: το στοιχείο είναι μικρότερο από τη μέση τιμή. Η συγκεκριμένη τιμή βρίσκεται κάτω από τη μέση τιμή.
- $z > 0$: το στοιχείο είναι μεγαλύτερο από τη μέση τιμή. Η συγκεκριμένη τιμή βρίσκεται πάνω από τη μέση τιμή.

Έστω $z = +2.5$: το στοιχείο είναι μεγαλύτερο από τη μέση τιμή. Η τιμή του συγκεκριμένου στοιχείου είναι +2.5 τυπικές αποκλίσεις μακριά από το μέσο όρο/ μέση τιμή [71, 72].

2.3. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του STATA/SE (SE: special edition) για βάσεις δεδομένων μεγάλου μεγέθους (έκδοση 10.0). Πρόκειται για ένα στατιστικό εργαλείο το οποίο χρησιμοποιείται για διάφορους σκοπούς, όπως είναι η διαχείριση των δεδομένων, γραφήματα/γραφικά, προσομοιώσεις και παλινδρομική ανάλυση (γραμμική και πολλαπλή). Στη στατιστική ανάλυση των καταχωρημένων δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα των οποίων τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά.

2.3.1. Περιγραφική στατιστική

Κύριο αντικείμενο της περιγραφικής στατιστικής είναι η ανάπτυξη μεθόδων για τη συνοπτική, ακριβέστερη και αποτελεσματική παρουσίαση και περιγραφή των δεδομένων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με εποπτικό τρόπο για την καλύτερη αλλά και πιο εύκολη κατανόησή τους, από τους ερευνητές. Για να επιτευχθεί αυτό, τα δεδομένα όλων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, καταγράφηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο αρχείο (excel), από το οποίο, με τη βοήθεια του STATA, συλλέχθηκαν όλες οι πληροφορίες που χρειάστηκαν για την εξαγωγή

κάποιων συνολικών συμπερασμάτων. Κατασκευάστηκε ένας συγκεκριμένος κώδικας στο STATA (αναφέρεται παρακάτω), ο οποίος έδινε αποτελέσματα με διάφορες μεθόδους όπως είναι οι μέθοδοι πινακοποίησης δεδομένων, οι μέθοδοι γραφικής παρουσίασης δεδομένων και τα αριθμητικά περιγραφικά μέτρα.

Στο διαμορφωμένο αρχείο (excel), στο οποίο καταγράφηκαν όλα τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν για αυτή την έρευνα, προστέθηκαν ορισμένες επιπλέον στήλες. Καταχωρήθηκε το όνομα της κάθε ασθένειας σύμφωνα με την κωδικοποίηση στη βάση δεδομένων International Classification of Diseases (ICD). Ως δύο ξεχωριστές μεταβλητές, καταχωρήθηκαν ο αριθμός του χρωμοσώματος και η θέση του χρωμοσώματος του μελετώμενου πολυμορφισμού στην κάθε καταχώριση/ανάλυση ξεχωριστά. Η εκτίμηση της ετερογένειας του ισχυρότερου μοντέλου κληρονομικότητας, καθόρισε τη μαθηματική μέθοδο που εφαρμόστηκε τελικά σε κάθε μελέτη, με σκοπό τον υπολογισμό του συνολικού συνδυασμένου αποτελέσματος. Η μέθοδος αυτή καταχωρήθηκε ως μία νέα μεταβλητή.

Κώδικας που κατασκευάστηκε για την περιγραφική στατιστική

όπου /* */ : **σχόλια**

```
/* για την ανάλυση θα χρησιμοποιηθούν μόνο οι γραμμές/εγγραφές του excel που ήταν στατιστικά  
σημαντικές */
```

```
keep if statisticalsignificantassociatio=="YES"
```

```
/* πόσα άρθρα συνολικά ήταν στατιστικά σημαντικά */  
tab pmid
```

```
/* δημιουργία μίας νέας μεταβλητής για την κωδικοποίηση των δύο φαινότυπων της ασθένειας*/  
gen disease_ID=.
```

```
/* θα μπει 0 στις μελέτες που αφορούν το ορθοκολικό αδένωμα*/
```

```
/* θα μπει 1 σε αυτές που αφορούν είτε τον Κολικό καρκίνο είτε τον Ορθοκολικό καρκίνο είτε τον  
Καρκίνο του ορθού*/
```

```
replace disease_ID=0 if disease == "Colorectal Adenoma"
```

```
replace disease_ID=1 if ((disease == "Colon Cancer"))|(disease == "Colorectal Cancer"))|(disease ==  
"Rectum Cancer"))
```

```
bysort disease_ID: tab pmid /* πόσα άρθρα μελέτησαν/αφορούσαν τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας  
*/
```

```
tab disease_ID /* πόσες μελέτες έγιναν για κάθε φαινότυπο της ασθένειας */
```

```
bysort disease_ID: sum studies cases controls /* στατιστικά στοιχεία για κάθε φαινότυπο της ασθένειας  
*/
```

```
/* ελάχιστη - μέγιστη τιμή και μέσος όρος των επιμέρους μελετών που χρησιμοποιήθηκαν, των  
ασθενών και των μαρτύρων */
```

```

/* συνολικός αριθμός επιμέρους μελετών, ασθενών και μαρτύρων(υγιείς) για κάθε φαινότυπο
ασθένειας */
egen count1a=total(studies) if (disease_ID==0)
/* η νέα μεταβλητή count1a θα έχει σε όλες τις μελέτες που αφορούν το Ορθοκολικό αδένωμα, το
άθροισμα όλων των επιμέρους μελετών */
/* σε όλες τις μελέτες για disease_ID=0 θα υπάρχει ο ίδιος αριθμός (ο συνολικός)*/
egen count1b=total(studies) if (disease_ID==1)

egen count2a=total(cases) if (disease_ID==0)
egen count2b=total(cases) if (disease_ID==1)

egen count3a=total(controls) if (disease_ID==0)
egen count3b=total(controls) if (disease_ID==1)

/* κατηγορίες πληθυσμού */

/* δημιουργία νέας μεταβλητής για μοναδικό ID της κάθε κατηγορίας πληθυσμού */
gen race_ID=.

replace race_ID=0 if (race=="Mixed")
replace race_ID=0 if (race=="Mixed (Overall)")
replace race_ID=1 if (race=="White")
replace race_ID=2 if (race=="Black")
replace race_ID=3 if (race=="Asian")
replace race_ID=4 if (race=="Middle East")
replace race_ID=5 if (race=="Amerindians")
replace race_ID=6 if (race=="Latin America")
replace race_ID=7 if (race=="Other")

sort race_ID /* ταξινόμηση των μελετών βάσει το ID των πληθυσμών */

/* Εκτίμηση Ετερογένειας */

tab pmid if (!missing(I2)) /* πόσα άρθρα πραγματοποίησαν ανάλυση για ετερογένειας με το I2*/
tab pmid if (!missing(Phet)) /* πόσα άρθρα πραγματοποίησαν ανάλυση για ετερογένειας με Phet */
tab pmid if ((!missing(Phet))&(!missing(I2))) /* πόσα άρθρα πραγματοποίησαν ανάλυση για
ετερογένειας και με τα 2 */
/* το άθροισμα και των 3 αποτελεσμάτων δίνει τον συνολικό αριθμό των άρθρων που
πραγματοποίησαν ανάλυση για ετερογένεια */

/* ιστόγραμμα συχνοτήτων των p-values της ετερογένειας-Phet όλων των μελετών */
hist Phet, frequency addlabels xlabel(0(0.25)1) ylabel(0(10)100) bin(10)

/* ιστόγραμμα συχνοτήτων των I2 της ετερογένειας όλων των μελετών */
hist I2,frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)100) width(10)

/* ιστόγραμμα συχνοτήτων των I2 της ετερογένειας των μελετών για κάθε κατηγορία πληθυσμού */

hist I2 if race_ID == 0, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) width(10)
hist I2 if race_ID == 1, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) width(10)
hist I2 if race_ID == 2, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) width(10)
hist I2 if race_ID == 3, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) width(10)
hist I2 if race_ID == 4, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) /* den yparxoun*/
hist I2 if race_ID == 5, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) /* den yparxoun*/
hist I2 if race_ID == 6, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) width(10)
hist I2 if race_ID == 7, frequency addlabels xlabel(0(10)100) ylabel(0(10)60) /* den yparxoun*/

```



```

/* κατανομή των τιμών I2 των μελετών σε 4 διαστήματα (κριτήρια Venice) για κάθε κατηγορία
πληθυσμού */
tab race_ID if ((!missing(I2))&(I2<=25))
tab race_ID if ((!missing(I2))&(I2>25)&(I2<=50))
tab race_ID if ((!missing(I2))&(I2>50)&(I2<=75))
tab race_ID if ((!missing(I2))&(I2>75))

/* Μοντέλο κληρονομικότητας */

/* υπολογισμός του z-score για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας */
gen z1=(ln(or_dom)/((ln(up_dom)-ln(low_dom))/(2*1.96)))
gen z2=(ln(or_rec)/((ln(up_rec)-ln(low_rec))/(2*1.96)))
gen z3=(ln(or_allele)/((ln(up_allele)-ln(low_allele))/(2*1.96)))

replace z1=0 if z1==.
replace z2=0 if z2==.
replace z3=0 if z3==.

/* Ισχυρότερο μοντέλο για κάθε μελέτη, με βάση το μεγαλύτερο z-score */
replace model= "DOMINANT" if ( (!missing(z1)) & (abs(z1)>abs(z2)) & (abs(z1)>abs(z3)))
replace model= "RECESSIVE" if ( (!missing(z2)) & (abs(z2)>abs(z1)) & (abs(z2)>abs(z3)))
replace model= "CO-DOMINANT" if ( (!missing(z3)) & (abs(z3)>abs(z1)) & (abs(z3)>abs(z2)))

/* δημιουργία νέων μεταβλητών που θα παίρνουν τις τιμές για τα συγκεκριμένα δεδομένα του
ισχυρότερου μοντέλου κληρονομικότητας κάθε μελέτης, ανάλογα με το ποιο είναι κάθε φορά το
ισχυρότερο */
gen OR_2 = .
gen LOW_2 = .
gen UP_2 = .
gen I2 = .
gen Pvalue = .
gen Phet = .
gen Bias = ""
gen Cum = ""
gen Z_score = .

replace OR_2 = or_dom if (model == "DOMINANT")
replace LOW_2 = low_dom if (model == "DOMINANT")
replace UP_2 = up_dom if (model == "DOMINANT")
replace I2 = i2_dom if (model == "DOMINANT")
replace Pvalue = pvalue_dom if (model == "DOMINANT")
replace Phet = phet_dom if (model == "DOMINANT")
replace Bias = bias_dom if (model == "DOMINANT")
replace Cum = cum_dom if (model == "DOMINANT")
replace Z_score = abs(z1) if (model == "DOMINANT")

replace OR_2 = or_rec if (model == "RECESSIVE")
replace LOW_2 = low_rec if (model == "RECESSIVE")
replace UP_2 = up_rec if (model == "RECESSIVE")
replace I2 = i2_rec if (model == "RECESSIVE")
replace Pvalue = pvalue_rec if (model == "RECESSIVE")
replace Phet = phet_rec if (model == "RECESSIVE")
replace Bias = bias_rec if (model == "RECESSIVE")
replace Cum = cum_rec if (model == "RECESSIVE")
replace Z_score = abs(z2) if (model == "RECESSIVE")

replace OR_2 = or_allele if (model == "CO-DOMINANT")

```

```

replace LOW_2 = low_allele if (model == "CO-DOMINANT")
replace UP_2 = up_allele if (model == "CO-DOMINANT")
replace I2 = i2_allele if (model == "CO-DOMINANT")
replace Pvalue = pvalue_allele if (model == "CO-DOMINANT")
replace Phet = phet_allele if (model == "CO-DOMINANT")
replace Bias = bias_allele if (model == "CO-DOMINANT")
replace Cum = cum_allele if (model == "CO-DOMINANT")
replace Z_score = abs(z3) if (model == "CO-DOMINANT")

/* δημιουργία νέας μεταβλητής model_ID σύμφωνα με το ποιο είναι το ισχυρότερο μοντέλο κάθε
μελέτης */
gen model_ID=.

replace model_ID=0 if model == "CO-DOMINANT"
replace model_ID=1 if model == "DOMINANT"
replace model_ID=2 if model == "RECESSIVE"

bysort model_ID: tab pmid /* ταξινόμηση άρθρων ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο
κληρονομικότητας, ανεξαρτήτως φαινοτύπου ασθένειας */
bysort disease_ID model_ID: tab pmid /* ταξινόμηση άρθρων ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο
κληρονομικότητας, για τον κάθε φαινότυπο ασθένειας */

tab model_ID /* ταξινόμηση μελετών ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας,
ανεξαρτήτως φαινοτύπου ασθένειας */
bysort disease_ID: tab model_ID /* ταξινόμηση μελετών ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο
κληρονομικότητας, για τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

/* μετατροπή των OR_2 <1 σε OR_2 >1 */
gen SE=((ln(UP_2)-ln(LOW_2))/(2*1.96)) /* υπολογισμός του Standard Error για κάθε μελέτη */
replace LOW_2=exp((ln(1/OR_2)-(1.96*SE))) if OR_2<1 /* νέο κάτω όριο */
replace UP_2=exp((ln(1/OR_2)+(1.96*SE))) if OR_2<1 /* νέο πάνω όριο */
replace OR_2=1/OR_2 if OR_2<1 /* νέο OR >1 */

/* ελάχιστη - μέγιστη τιμή και μέσος όρος για τα ισχυρότερα OR όλων των μελετών, για κάθε μοντέλο
κληρονομικότητας */
bysort model_ID: sum OR_2

/* κατανομή των OR με βάση τα κριτήρια Venice, για κάθε μοντέλο */
tab model_ID if (!(missing(OR_2))&(OR_2<=1.15))
tab model_ID if (!(missing(OR_2))&(OR_2>1.15)&(OR_2<=1.8))
tab model_ID if (!(missing(OR_2))&(OR_2>1.8))

/* Ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR_2, ανεξάρτητα από το μοντέλο κληρονομικότητας */
/* εξαιρουμένων των ακραίων τιμών OR > 3 */
gen OR_2_no_high_values=OR_2 if OR_2<=3 /* δημιουργία νέας μεταβλητής με τα OR_2 <=3 */
hist OR_2_no_high_values, frequency addlabels xlabel(1(0.25)3) ylabel(0(50)200)

/* Ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR_2, ανεξάρτητα από το μοντέλο κληρονομικότητας,
συμπεριλαμβανομένων των ακραίων τιμών OR > 3 */
hist OR_2, frequency addlabels xlabel(1(3.5)18.5) ylabel(0(100)500) bin(40)

/* Ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR_2 για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας, εξαιρουμένων τις ακραίες
τιμές OR > 3 */
hist OR_2_no_high_values if (model_ID == 0), frequency addlabels xlabel(1(0.25)3) ylabel(0(50)200)
hist OR_2_no_high_values if (model_ID == 1), frequency addlabels xlabel(1(0.25)3) ylabel(0(50)200)
hist OR_2_no_high_values if (model_ID == 2), frequency addlabels xlabel(1(0.25)3) ylabel(0(50)200)

```

```

/* scatter plot --> LOG(OR_2) με Standard Error (SE), για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας */
gen log_OR_2 = ln(OR_2) /* δημιουργία νέας μεταβλητής log(OR_2) */
graph twoway (lfit log_OR_2 SE if model_ID == 0) (scatter log_OR_2 SE if model_ID == 0)
graph twoway (lfit log_OR_2 SE if model_ID == 1) (scatter log_OR_2 SE if model_ID == 1)
graph twoway (lfit log_OR_2 SE if model_ID == 2) (scatter log_OR_2 SE if model_ID == 2)

/* scatter plot --> LOG(OR_2) με Risk allele frequency (RAF), για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας
*/
graph twoway (lfit log_OR_2 raf if model_ID == 0) (scatter log_OR_2 raf if model_ID == 0)
graph twoway (lfit log_OR_2 raf if model_ID == 1) (scatter log_OR_2 raf if model_ID == 1)
graph twoway (lfit log_OR_2 raf if model_ID == 2) (scatter log_OR_2 raf if model_ID == 2)

/* ιστόγραμμα συχνοτήτων των Z-scores, για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας*/

/* για το Συνεπικρατές μοντέλο - CO-DOMINANT, υπάρχει μία ακραία τιμή z-score περίπου 78 */
gen z0_no_high_values=Z_score if ((model_ID == 0)&(Z_score<16))
/* για αυτό το μοντέλο, το ιστόγραμμα δημιουργήθηκε εξαιρουμένου της ακραίας τιμής */
hist z0_no_high_values if (model_ID == 0), frequency addlabels xlabel(0.1(1.5)15) ylabel(0(20)120)

hist Z_score if (model_ID == 1), frequency addlabels xlabel(0.1(1.5)15) ylabel(0(20)120)
hist Z_score if (model_ID == 2), frequency addlabels xlabel(0.1(1.5)15) ylabel(0(20)120)

/* Pvalue */
gen type_ID=.

/* δημιουργία νέας μεταβλητής type_ID για κάθε είδος μελέτης */
replace type_ID=0 if type=="GWAS"
replace type_ID=1 if type=="Meta-analysis-GAS"
replace type_ID=2 if type=="Meta-analysis-GWAS"
replace type_ID=3 if type=="Pooled analysis (IPD-GAS)"
replace type_ID=4 if type=="Replication-GWAS (combined analysis)"

/* ιστόγραμμα συχνοτήτων των p-values για Meta-analysis-GAS και Pooled analysis (IPD-GAS)*/
hist Pvalue if (type_ID == 1)|(type_ID == 3), frequency addlabels xlabel(0(0.01)0.05) ylabel(0(50)150)

/* ιστόγραμμα συχνοτήτων των p-values για GWAS, Meta-analysis-GWAS και Replication-GWAS
(combined analysis) */
hist Pvalue if (type_ID == 0)|(type_ID == 2)|(type_ID == 4), frequency addlabels xlabel(0(0.01)0.05)
ylabel(0(50)150)

/* Είδος μελέτης */
bysort type_ID: tab pmid /* αριθμός άρθρων και μελετών που πραγματοποιήθηκαν, για κάθε είδος
μελέτης */
bysort disease_ID type_ID: tab pmid /* αριθμός άρθρων και μελετών που πραγματοποιήθηκαν για
κάθε είδος μελέτης, για κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

/* Μέθοδος ανάλυσης */

/* δημιουργία της μεταβλητής method_reported_ID, σύμφωνα με το μοντέλο επίδρασης που
αναφέρθηκε στην κάθε μελέτη */
gen method_reported_ID=.
/* δημιουργία της μεταβλητής method_used_ID. Καταχωρήθηκε η μέθοδος που εφαρμόστηκε τελικά
σε κάθε μελέτη */
/* .. σύμφωνα με την εκτίμηση της ετερογένειας του ισχυρότερου μοντέλου */
gen method_used_ID=.

```

```
replace method_reported_ID=0 if methodreported=="Fixed Effect Model"
replace method_reported_ID=1 if methodreported=="Random Effect Model"
replace method_reported_ID=3 if methodreported=="Both Effect Models"
```

```
replace method_used_ID=0 if methodused=="Fixed Effect Model"
replace method_used_ID=1 if methodused=="Random Effect Model"
```

```
/* ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με το μοντέλο επίδρασης που αναφέρθηκε και το μοντέλο
που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη */
bysort method_reported_ID: tab pmid
bysort method_used_ID: tab pmid
```

```
/* ταξινόμηση μελετών ανάλογα με το μοντέλο επίδρασης που εφαρμόστηκε τελικά σε κάθε μελέτη,
για τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας */
bysort disease_ID method_used_ID: tab pmid
```

```
/*Κατηγορίες πληθυσμού*/
```

```
/* ταξινόμηση άρθρων ανάλογα με τις κατηγορίες πληθυσμών */
bysort race_ID: tab pmid
/* ταξινόμηση άρθρων ανάλογα με τις κατηγορίες πληθυσμών για κάθε φαινότυπο της ασθένειας */
bysort disease_ID race_ID: tab pmid
```

```
/* DATA */
/* ταξινόμηση των άρθρων και των μελετών ανάλογα με το αν περιελάμβαναν πληροφορίες για τα
μελετώμενα SNPs */
/* χρειάζομαι τον αριθμό των άρθρων που περιελάμβαναν έστω και για μία μελέτη πληροφορίες για
το μελετώμενο SNP */
/* οπότε από τα 129 συνολικά άρθρα, αφαιρώ τα άρθρα που ήταν YES στο DATA , και τα υπόλοιπα
που απομένουν θα είναι τα NO, τα άρθρα που δεν περιελάμβαναν καθόλου πληροφορίες για τα
μελετώμενα SNPs */
```

```
bysort data: tab pmid
```

```
/* CUM */
/* ταξινόμηση άρθρων και μελετών, ανάλογα με το αν πραγματοποιήσαν ή όχι αθροιστική μετα-
ανάλυση */
bysort Cum: tab pmid
/* ταξινόμηση άρθρων, ανάλογα με το αν πραγματοποιήσαν ή όχι, αθροιστική μετα-ανάλυση, για τον
κάθε φαινότυπο της ασθένειας */
bysort disease_ID Cum: tab pmid
/* και στις 2 περιπτώσεις χρειάζομαι τον αριθμό των άρθρων που πραγματοποιήσαν έστω και μία φορά
αθροιστική ανάλυση */
/* οπότε από τα 129 συνολικά άρθρα, αφαιρώ τα άρθρα που ήταν YES στο Cum , και τα υπόλοιπα που
απομένουν θα είναι τα NO, τα άρθρα που δεν πραγματοποιήσαν καθόλου αθροιστική μετα-ανάλυση */
```

```
/* BIAS */
/* ταξινόμηση άρθρων και μελετών, ανάλογα με το αν πραγματοποιήθηκε ή όχι ανάλυση για το
Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης */
bysort Bias: tab pmid
/* ταξινόμηση άρθρων ανάλογα με το αν πραγματοποιήθηκε ή όχι ανάλυση για Συστηματικό σφάλμα
δημοσίευσης, για κάθε φαινότυπο της ασθένειας */
bysort disease_ID Bias: tab pmid
/* και στις 2 περιπτώσεις χρειάζομαι τον αριθμό των άρθρων που πραγματοποιήσαν έστω και μία
φορά ανάλυση για Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης */
```

/* οπότε από τα 129 συνολικά άρθρα, αφαιρώ τα άρθρα που ήταν YES στο Bias , και τα υπόλοιπα που απομένουν θα είναι τα NO, τα άρθρα που δεν πραγματοποιήσαν καθόλου ανάλυση για Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης */

/*Population characteristics*/

/* πόσα άρθρα και μελέτες πραγματοποιήθηκαν με βάση χαρακτηριστικά του πληθυσμού */

tab pmid if (!missing(populationcharacteristics))

/* πόσα άρθρα και μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν με βάση χαρακτηριστικά του πληθυσμού */

tab pmid if (missing(populationcharacteristics))

/* ταξινόμηση άρθρων ανάλογα με το αν πραγματοποίησαν ή όχι μελέτη με βάση χαρακτηριστικά του πληθυσμού, για κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

bysort disease_ID: tab pmid if (!missing(populationcharacteristics))

bysort disease_ID: tab pmid if (missing(populationcharacteristics))

/* και στις 2 περιπτώσεις χρειάζομαι τον αριθμό των άρθρων που πραγματοποίησαν έστω και μία φορά μελέτη με βάση χαρακτηριστικά του πληθυσμού */

/* οπότε από τα 129 συνολικά άρθρα, αφαιρώ τα άρθρα που ήταν δεν ήταν

missing(populationcharacteristics) , και τα υπόλοιπα που απομένουν θα είναι τα NO, τα άρθρα που δεν πραγματοποίησαν καθόλου μελέτη με βάση χαρακτηριστικά του πληθυσμού */

/* ΓΟΝΙΔΙΑ - SNPs */

/* για όσες μελέτες δεν καταχωρήθηκε rs (dbSNP), το κενό που υπήρχε στη μεταβλητή αυτή στο excel, αντικαταστήθηκε με το "snp_missing" */

replace snpdb = "snp_missing" if snpdb == ""

/* ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των SNPs ανάλογα με τα χρωμοσώματα στα οποία διερευνήθηκαν από όλες τις μελέτες *

hist chromosome, frequency addlabels xlabel(1(2)23) ylabel(0(20)100) width(1)

bysort disease_ID: tab gene /* πόσα και ποιά γονίδια συσχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

bysort disease_ID: tab gene if (gene!="INTERGENE") /* πόσα και ποιά γονίδια συσχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

/* για τον συνολικό αριθμό των γονιδίων, τα Intergenics δεν υπολογίσθηκαν */

bysort disease_ID: tab snpdb if (snpdb!="snp_missing") /* πόσα και ποιά SNPs συσχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

/* για τον συνολικό αριθμό των SNPs, σε αυτά που δεν καταχωρήθηκε rs, δεν υπολογίσθηκαν */

bysort disease_ID gene: tab snpdb /* πόσα και ποιά SNPs για κάθε γονίδιο συσχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

/* πόσα και ποιά γονίδια και SNPs για κάθε γονίδιο, συσχετίζονται για κάθε κατηγορία πληθυσμού για κάθε φαινότυπο της ασθένειας */

bysort disease_ID race_ID: tab gene

bysort disease_ID race_ID gene: tab snpdb

2.3.2. Κατασκευή μαθηματικού μοντέλου

Τα 183 άρθρα που επιλέχθηκαν για την παρούσα εργασία, περιείχαν μόνο αναδρομικές μελέτες ασθενών – μαρτύρων. Ως μέτρο συσχέτισης στις μελέτες αυτές χρησιμοποιείται ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio). Επομένως, στη στατιστική ανάλυση, χρησιμοποιήθηκε η τιμή του Odds Ratio (OR) του ισχυρότερου μοντέλου κληρονομικότητας, για κάθε καταχώρηση ξεχωριστά. Σε περίπτωση που δεν δινόταν αυτή η πληροφορία από το άρθρο, υπολογίσαμε το z-score (Εξίσωση 2.6) για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας και ως κυρίαρχο θεωρήθηκε αυτό με την μεγαλύτερη τιμή z-score.

Έχοντας καταχωρημένα όλα τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, ταξινομήθηκαν όλες οι μελέτες που έχουν γίνει, από όλα τα άρθρα, τόσο για τον ορθοκολικό καρκίνο όσο και για το αδένωμα (ταξινομώντας τα αποτελέσματα κάθε κατηγορίας πληθυσμού ξεχωριστά). Στις περισσότερες περιπτώσεις, για κάθε γονίδιο, βρέθηκε μόνο ένας πολυμορφισμός (SNP) (για κάθε φαινότυπο και κάθε κατηγορία πληθυσμού). Αν για ένα γονίδιο, μελετήθηκαν και παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με έναν συγκεκριμένο φαινότυπο της ασθένειας, περισσότεροι από ένας πολυμορφισμοί (SNPs), τότε επιλέχθηκε ο ισχυρότερος πολυμορφισμός για το συγκεκριμένο γονίδιο, αυτός με το μεγαλύτερο z-score. Ωστόσο, υπήρχαν περιπτώσεις που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί, πολυμορφισμοί, που δεν ανήκουν σε κάποιο συγκεκριμένο γονίδιο (μεσογονιδιακό, intergenic). Σε αυτές τις περιπτώσεις, χρησιμοποιήθηκε το διαδικτυακό εργαλείο GLIDERS, για τον υπολογισμό του βαθμού ανισορροπίας σύνδεσης (linkage disequilibrium LD), μεταξύ αυτών των πολυμορφισμών και η τιμή του z-score (Εξίσωση 2.6). Εάν δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών (ήταν ανεξάρτητα μεταξύ τους) (με την εφαρμογή του εργαλείου GLIDERS), τότε για το μαθηματικό μοντέλο, συμπεριλήφθηκαν όλοι οι πολυμορφισμοί (που ανήκουν στο ίδιο χρωμόσωμα (μεσογονιδιακά)). Εάν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών, τότε για το μαθηματικό μοντέλο, συμπεριλήφθηκε ο πολυμορφισμός με το μεγαλύτερο z-score.

Ο υπολογισμός του ενιαίου (συνολικού) κινδύνου για τον ορθοκολικό καρκίνο ή αδένωμα, βασίστηκε στο συνδυασμό των επιμέρους κινδύνων των συσχετιζόμενων γονιδίων για την εμφάνιση της νόσου. Η ενιαία, σύνθετη αναλογία πιθανοτήτων, OR_C , υπολογίζεται από τις επιμέρους τιμές OR του ατόμου για κάθε γενετικό τόπο –

γονίδιο ξεχωριστά (Εξίσωση 2.7). Προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό των επιμέρους τιμών OR, εφόσον πρόκειται για ανεξάρτητες μεταξύ τους τιμές OR. Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR), μπορεί να πάρει τιμές μικρότερες της μονάδας, ίσες με την μονάδα και μεγαλύτερες από την μονάδα. Για να μπορεί να υπολογιστεί ένας συνολικός λόγος σχετικών πιθανοτήτων, θα πρέπει όλες οι επιμέρους τιμές OR να είναι μεγαλύτερες της μονάδας, έτσι ώστε να μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους και να δώσουν ένα ενιαίο αποτέλεσμα, χωρίς να αλληλοαναιρείται το τελικό συμπέρασμα (να αλληλοαναιρούνται μεταξύ τους). Για αυτό το λόγο, οι τιμές των Odds Ratio που ήταν μικρότερες της μονάδας, μετατράπηκαν σε τιμές Odds Ratio μεγαλύτερες της μονάδας, με ταυτόχρονη αλλαγή του αλληλόμορφου αναφοράς.. Έστω ότι βρέθηκαν K γονίδια-γενετικοί τόποι που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με την ασθένεια. Ο υπολογισμός του σύνθετου λόγου πιθανοτήτων OR_c προκύπτει από τον τύπο [73]:

$$OR_c = \prod_{k=1}^k OR_{m_k, k} \quad (2.7)$$

Ο συνολικός λόγος πιθανοτήτων εκφράζει την πιθανότητα ενός ατόμου συγκεκριμένης εθνικότητας/φυλής, που έχει είτε ένα συγκεκριμένο αριθμό γονιδίων είτε όλα τα K γονίδια (που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου), να εμφανίσει τη συγκεκριμένη ασθένεια (ορθοκολικό καρκίνο ή αδένωμα).

Μετά τον υπολογισμό του συνολικού λόγου πιθανοτήτων, ακολουθεί ο υπολογισμός του συνολικού σχετικού κινδύνου (Relative Risk). Ο σχετικός κίνδυνος αποτελεί ένα πιο κατανοητό και πιο άμεσο μέγεθος σε σύγκριση με τον λόγο σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio), ο οποίος λαμβάνει υπ'όψιν και την συμπληρωματική πιθανότητα (Εξίσωση 2.3). Στον παρονομαστή της κάθε σχετικής πιθανότητας Odds (Εξίσωση 2.1, Εξίσωση 2.2), υπολογίζεται και η εναλλακτική πρόταση, δηλαδή η πιθανότητα να μην συμβεί ένα γεγονός. Επομένως, ο σύνθετος/συνολικός λόγος πιθανοτήτων (OR_c) που έχει υπολογιστεί (με τις επιμέρους τιμές OR των γονιδίων που φέρει ένα άτομο συγκεκριμένης φυλής), σύμφωνα με την ακόλουθη Εξίσωση 2.8, μετατρέπεται σε σύνθετο/συνολικό σχετικό κίνδυνο (RR_c) [74, 75]:

$$RR_c = \frac{OR_c}{1 - risk_{0_c} + risk_{0_c} \times OR_c} \quad (2.8)$$

Σύμφωνα με την Εξίσωση 2.8, για την μετατροπή του OR_c σε RR_c χρειάζεται και το $risk_{0c}$, το οποίο εκφράζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στον πληθυσμό ελέγχου (υγιείς), σε αυτούς που δεν είναι εκτεθειμένοι στον παράγοντα κινδύνου. Όπως έχει προαναφερθεί στο εισαγωγικό μέρος της παρούσας εργασίας, ο κίνδυνος ενός ατόμου να αναπτύξει ορθοκολικό καρκίνο (είτε κολικό καρκίνο είτε καρκίνο του ορθού και για τα 2 φύλα), είναι 5%.

Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος εκφράζει τον κίνδυνο ενός ατόμου συγκεκριμένης εθνικότητας/φυλής, που έχει είτε ένα συγκεκριμένο αριθμό K γονιδίων είτε όλα τα K γονίδια (που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου), να εμφανίσει τη συγκεκριμένη ασθένεια (ορθοκολικό καρκίνο ή αδένωμα). Εκφράζει το πόσες φορές μεγαλύτερο κίνδυνο έχει το άτομο αυτό να εμφανίσει την νόσο, σε σχέση με ένα άλλο άτομο που δεν φέρει τα συγκεκριμένα K γονίδια.

Στο ειδικά διαμορφωμένο αρχείο excel, υπάρχει καταχωρημένη και η συχνότητα του αλληλόμορφου κινδύνου (Risk Allele Frequency, RAF) για κάθε γονίδιο (για κάθε γονιδιακό πολυμορφισμό SNP) για κάθε κατηγορία πληθυσμού/φυλή. Με την εφαρμογή της ακόλουθης Εξίσωσης 2.9, υπολογίζεται η σύνθετη συχνότητα αλληλόμορφων κινδύνου, για το συγκεκριμένο συνδυασμό γονιδιακών πολυμορφισμών SNPs, συγκεκριμένων γονιδίων, για μία συγκεκριμένη φυλή. Με τον τρόπο αυτό εκτιμάται το ποσοστό εμφάνισης συγκεκριμένου αριθμού γονιδίων στον πληθυσμό. Η σύνθετη συχνότητα αλληλόμορφων κινδύνου, RAF_c , υπολογίζεται από τον πολλαπλασιασμό των επιμέρους τιμών RAF του ατόμου για κάθε γενετικό τόπο – γονίδιο ξεχωριστά, εφόσον είναι ανεξάρτητα τιμές μεταξύ τους. Έστω ότι έχει υπολογιστεί $RAF_c = 0.00137292428$, για ένα συνδυασμό 5 γονιδιακών πολυμορφισμών SNPs, 5 γονιδίων, για τους Λευκούς πληθυσμούς. Τότε το 0.137% περίπου, των Λευκών πληθυσμών, θα έχει αυτό το συγκεκριμένο συνδυασμό των 5 γονιδίων. Με τον υπολογισμό της σύνθετης συχνότητας αλληλόμορφων κινδύνου, εκτιμάται ο αριθμός των ατόμων, συγκεκριμένης εθνικότητας, οι οποίοι θα έχουν τον συνδυασμό K γονιδίων.

$$RAF_c = \prod_{k=1}^k RAF_{m_k, k} \quad (2.9)$$

Κώδικας που κατασκευάστηκε για το μαθηματικό μοντέλο

όπου /* */ : **σχόλια**

```
/* μετά από τον κώδικα για την περιγραφική στατιστική, θα ακολουθήσει ο κώδικας για το μοντέλο */  
/* εφόσον πρέπει πρώτα να γίνουν όλες οι απαραίτητες αλλαγές που υλοποιούνται στον κώδικα για την  
περιγραφική στατιστική */
```

```
/* μετά τις αλλαγές του κώδικα της περιγραφικής στατιστικής, έκανα επικόλληση τον data editor του  
Stata με τα δεδομένα μου, στο excel */  
/* Για κάθε γονίδιο, ορίζω με 1 ή 0 (σε νέα μεταβλητή-στήλη) τη συγκεκριμένη γραμμή του excel που  
θα χρησιμοποιήσω στο συνολικό OR */  
/* Τα intergenics τα έλεγα με GLIDERS, ενώ τα υπόλοιπα γονίδια με το μεγαλύτερο z-score */  
/* μετά πέρασα τη στήλη αυτή (με τα 1 και 0) από το excel στον Data editor του Stata */
```

```
/* υπολογισμός γινομένου στο stata: product = exp(sum(ln(X)))*/
```

```
/* το συνολικό OR = το γινόμενο των OR των γονιδίων, άρα =====> ORc  
=exp(sum(ln(συνολικό_OR))) */
```

```
/* ταξινόμηση των z-scores των SNPs των γονιδίων για κάθε φυλή και κάθε φαινότυπο  
sort disease_ID gene snpdb race_ID Z_score
```

```
/***/
```

```
/* Υπολογισμός συνολικού OR και RR, για κάθε κατηγορία πληθυσμού και για κάθε φαινότυπο */
```

```
/* το log_OR_2 το υπολόγισα από τον προηγούμενο κώδικα */
```

```
/* Ορθοκολικό αδένωμα */
```

```
/* μικτοί πληθυσμοί */
```

```
tabstat log_OR_2 if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0)), stats(sum) save /*  
tabstat(summary statistics gia to log(OR2)), stats (report specified statistics) apothikevontai*/  
mat total = r(StatTotal)  
mat li total
```

```
gen ORc_0=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0))  
display ORc_0
```

```
/* μετατροπή του OR σε RR με τη χρήση του risk0=0.05 */
```

```
gen risk0=0.05  
gen RRc_0=ORc_0/((1-risk0)+(risk0*ORc_0)) if  
((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0))  
display RRc_0
```

```
/* λευκοί πληθυσμοί */
```

```
tabstat log_OR_2 if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1)), stats(sum) save /*  
tabstat(summary statistics gia to log(OR2)), stats (report specified statistics) apothikevontai*/  
mat total = r(StatTotal)  
mat li total
```

```
gen ORc_1=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1))  
egen ORc_1_final= max(ORc_1)  
display ORc_1_final
```

```
gen RRc_1=ORc_1/((1-risk0)+(risk0*ORc_1)) if  
((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1))  
egen RRc_1_final= max(RRc_1)
```

display RRc_1_final

/******
/*Ορθοκολικός καρκίνος*/

/* μικτοί */

tabstat log_OR_2 if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total

gen ORc_cancer_0=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0))
egen ORc_0_c_final= max(ORc_cancer_0)
display ORc_0_c_final

gen RRc_cancer_0=ORc_cancer_0/((1-risk0)+(risk0*ORc_cancer_0)) if
((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0))
egen RRc_0_c_final= max(RRc_cancer_0)
display RRc_0_c_final

/* λευκοί */

tabstat log_OR_2 if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total

gen ORc_cancer_1=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1))
egen ORc_1_c_final= max(ORc_cancer_1)
display ORc_1_c_final

gen RRc_cancer_1=ORc_cancer_1/((1-risk0)+(risk0*ORc_cancer_1)) if
((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1))
egen RRc_1_c_final= max(RRc_cancer_1)
display RRc_1_c_final

/* μύρποι */

tabstat log_OR_2 if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==2)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total

gen ORc_cancer_2=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==2))
egen ORc_2_c_final= max(ORc_cancer_2)
display ORc_2_c_final

gen RRc_cancer_2=ORc_cancer_2/((1-risk0)+(risk0*ORc_cancer_2)) if
((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==2))
egen RRc_2_c_final= max(RRc_cancer_2)
display RRc_2_c_final

/* ασιάτες */

tabstat log_OR_2 if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==3)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total

gen ORc_cancer_3=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==3))
egen ORc_3_c_final= max(ORc_cancer_3)
display ORc_3_c_final

```

gen RRc_cancer_3=ORc_cancer_3/((1-risk0)+(risk0*ORc_cancer_3)) if
((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==3))
egen RRc_3_c_final= max(RRc_cancer_3)
display RRc_3_c_final

/* λατινική αμερική */
tabstat log_OR_2 if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==6)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total

gen ORc_cancer_6=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==6))
egen ORc_6_c_final= max(ORc_cancer_6)
display ORc_6_c_final

gen RRc_cancer_6=ORc_cancer_6/((1-risk0)+(risk0*ORc_cancer_6)) if
((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==6))
egen RRc_6_c_final= max(RRc_cancer_6)
display RRc_6_c_final

/*****
/*RAFc*/

gen log_raf= ln(raf) /* σε νέα μεταβλητή αποθηκεύω το ln(raf)

/* υπολογισμός της σύνθετης συχνότητας αλληλόμορφων κινδύνου για κάθε φυλή και κάθε φαινότυπο
*/

/* Ορθοκολικό αδένωμα */

/* μικτοί */
tabstat log_raf if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total
gen RAFc_0=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0))
display RAFc_0

/* λευκοί */
tabstat log_raf if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total
gen RAFc_1=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==0)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1))
egen RAFc_1_final= max(RAFc_1)
display RAFc_1_final

/*Ορθοκολικός καρκίνος*/

/* μικτοί */
tabstat log_raf if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total
gen RAFc_cancer_0=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==0))
egen RAFc_0_c_final= max(RAFc_cancer_0)
display RAFc_0_c_final

/* λευκοί */
tabstat log_raf if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1)), stats(sum) save

```

```

mat total = r(StatTotal)
mat li total
gen RAFc_cancer_1=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==1))
egen RAFc_1_c_final= max(RAFc_cancer_1)
display RAFc_1_c_final

/* μαύροι */
tabstat log_raf if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==2)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total
gen RAFc_cancer_2=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==2))
egen RAFc_2_c_final= max(RAFc_cancer_2)
display RAFc_2_c_final

/* ασιάτες */
tabstat log_raf if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==3)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total
gen RAFc_cancer_3=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==3))
egen RAFc_3_c_final= max(RAFc_cancer_3)
display RAFc_3_c_final

/* λατινική αμερική */
tabstat log_raf if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==6)), stats(sum) save
mat total = r(StatTotal)
mat li total
gen RAFc_cancer_6=exp(total[1,1]) if ((disease_ID==1)&(use_final_gene==1)&(race_ID==6))
egen RAFc_6_c_final= max(RAFc_cancer_6)
display RAFc_6_c_final

```

2.4. Διερεύνηση λειτουργιών και ρόλων των γονιδίων με το εργαλείο bioCompendium

Για την περαιτέρω διερεύνηση των γονιδίων που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον ορθοκολικό καρκίνο (ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού), χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο bioCompendium [76]. Συγκεκριμένα, με το εργαλείο αυτό μελετήθηκαν οι μοριακές λειτουργίες και οι βιολογικές διεργασίες, στις οποίες εμπλέκονται τα γονίδια αυτά, καθώς επίσης και οι αλληλεπιδράσεις που υπάρχουν μεταξύ των πρωτεϊνών αυτών των γονιδίων.

bioCompendium

Είναι μία δημόσια προσβάσιμη, υψηλής απόδοσης πλατφόρμα ανάλυσης δεδομένων. Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να εισάγει μία ή περισσότερες λίστες γονιδίων. Το bioCompendium αναλύει και συγκρίνει την συγκεκριμένη λίστα γονιδίων που εισάγει ο χρήστης. Ακολουθώντας, παρουσιάζει αποτελέσματα (σημαντικές

πληροφορίες) για τα γονίδια αυτά, σε έγχρωμα διαγράμματα, όπως για παράδειγμα, τις μοριακές λειτουργίες, τις βιολογικές διεργασίες αλλά και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των γονιδίων. Το εργαλείο αυτό, συνδέεται με βάσεις βιολογικών δεδομένων. Οπότε, τα γονίδια που εισάγει ο χρήστης ως μία λίστα, τα συνδέει αυτόματα με τις βάσεις δεδομένων και επιστρέφει πίσω ως αποτέλεσμα, σημαντικές πληροφορίες από τις βάσεις αυτές, για τα συγκεκριμένα γονίδια. Έτσι λοιπόν, για αυτά τα γονίδια μπορούμε, για παράδειγμα, να βρούμε, ομοιότητες αλληλουχιών, σε ποιά βιολογικά μονοπάτια λαμβάνουν μέρος και το αν ανήκουν σε συμπλέγματα πρωτεϊνών ή όχι. Επίσης, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδρώντα φάρμακα ή μεταβολίτες αυτών των πρωτεϊνών των γονιδίων.

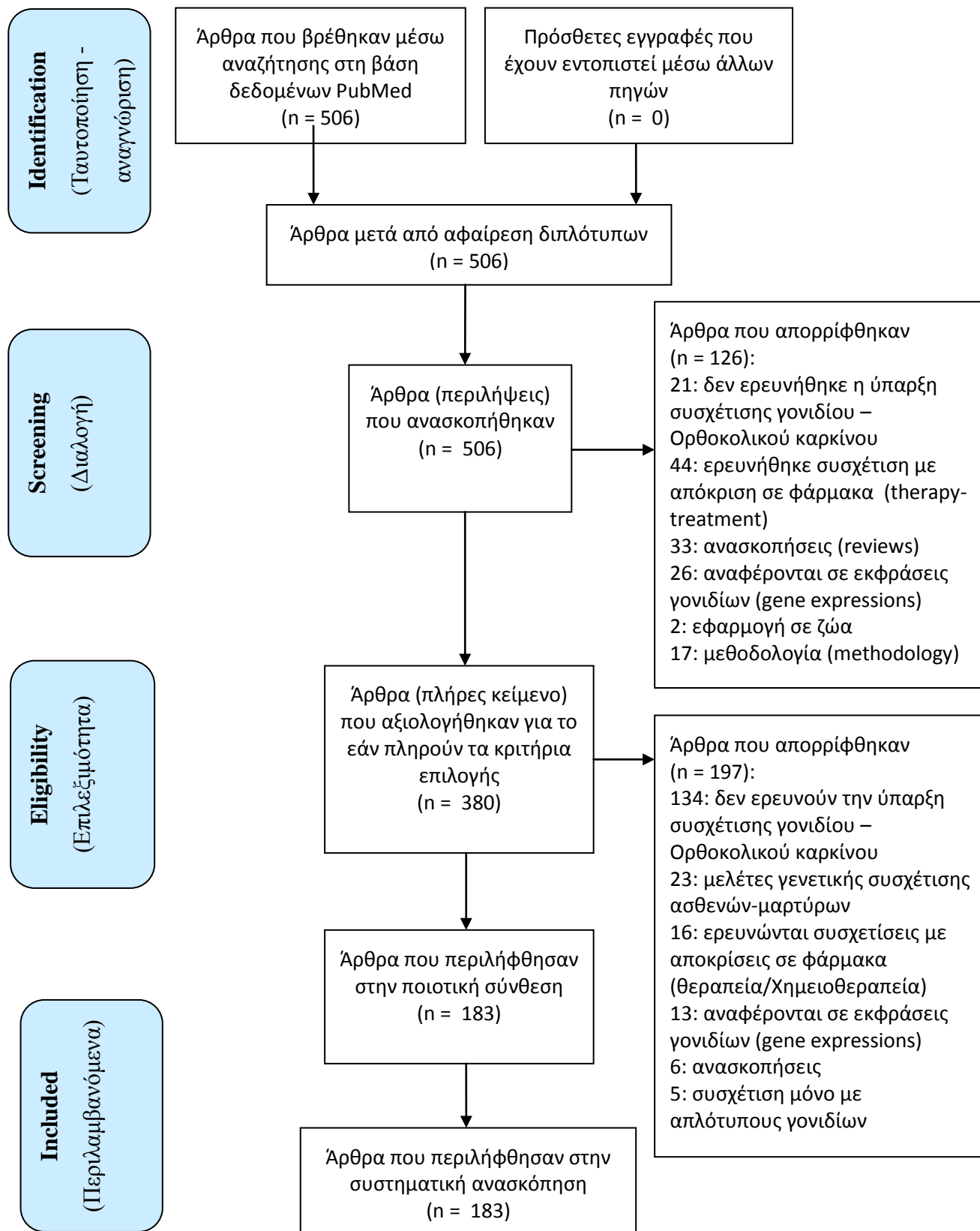
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία συλλέχθηκαν μεγάλος αριθμός δημοσιευμένων δεδομένων που σχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο ή αδένωμα. Δημιουργήθηκε μία βάση δεδομένων με αξιόπιστες και επαναλήψιμες μελέτες γενετικής συσχέτισης που αφορούν γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου. Τα δεδομένα αυτά αξιολογήθηκαν με σκοπό την κατασκευή ενός γονιδιακού προφίλ για την πρόβλεψη της νόσου. Ένα γονιδιακό προφίλ που περιλαμβάνει έναν συγκεκριμένο εξεταζόμενο αριθμό γονιδίων, με βάση τα οποία υπολογίστηκε η πιθανότητα ενός ατόμου που έχει τα συγκεκριμένα γονίδια, να εμφανίσει καρκίνο.

Για την επίτευξη του σκοπού αυτού ακολουθήθηκε η μεθοδολογία που παρουσιάζεται ακολούθως, ενώ τα βήματα της διαδικασίας της έρευνας των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, έγιναν με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές του PRISMA [77] και απεικονίζονται στο ακόλουθο διάγραμμα ροής (Σχήμα 3.1).



PRISMA 2009



Εικόνα 3.1: Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης.

Από τα 183 άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν για τη συστηματική ανασκόπηση, τα 129 άρθρα παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση [78-206] (Παραρτήματα Πίνακας 6.1), ενώ τα υπόλοιπα 54 άρθρα δεν περιείχαν καθόλου στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Εικόνα 3.2).



Εικόνα 3.2: Αριθμός άρθρων με στατιστικά σημαντικές και μη συσχετίσεις.

Από τα 129 άρθρα, τα 128 παρουσίασαν θετική συσχέτιση του μελετώμενου πολυμορφισμού με τον ορθοκολικό καρκίνο, σε αντίθεση με το ορθοκολικό αδένωμα για το οποίο υπήρξαν μόνο 7 άρθρα (Πίνακας 3.1). Υπήρξαν άρθρα, τα οποία μελετούσαν και τους δύο φαινοτύπους της ασθένειας, οπότε υπολογίστηκαν και στις δύο περιπτώσεις. Για αυτό το λόγο, το άθροισμα στον Πίνακα 3.1, της στήλης Άρθρα, δεν αθροίζει στο συνολικό αριθμό 129 αλλά σε μεγαλύτερο αριθμό του 129.

Επιπλέον, τα περισσότερα άρθρα, μελετούσαν και έδιναν αποτελέσματα και για συγκεκριμένες υπό-περιπτώσεις. Σε ένα άρθρο υπήρχαν μελέτες για:

- περισσότερα από ένα γονίδια.
- περισσότερους από ένα γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) για ένα γονίδιο.
- διαφορετικές κατηγορίες πληθυσμού ξεχωριστά. Εκτός από τα αποτελέσματα που έδιναν για μικτούς πληθυσμούς (διαφορετικοί πληθυσμοί μαζί), ορισμένα άρθρα έδιναν αποτελέσματα και για κάθε φυλή ξεχωριστά (Λευκοί, Ασιάτες, Λατίνοι Αμερικής, Μαύροι).
- διαφορετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Υπάρχουν άρθρα που μελέτησαν την συσχέτιση ενός γονιδίου με την εμφάνιση της ασθένειας, σε

συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού (για παράδειγμα, σε άτομα ηλικίας < 66, σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος <23, σε καπνιστές, σε άντρες ή σε γυναίκες).

Επομένως, στα περισσότερα άρθρα διεξήχθησαν περισσότερες από μία μελέτες, για συγκεκριμένες υπο-περιπτώσεις, για κάθε φαινότυπο. Συγκεκριμένα, από τα 128 άρθρα στα οποία μελετήθηκε η εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου, διεξήχθησαν συνολικά 528 αναλύσεις για συγκεκριμένες υπο-περιπτώσεις (Πίνακας 3.1).

Στους Πίνακες 3.2-3.3, παρουσιάζονται στατιστικά στοιχεία για όλες τις μελέτες συνολικά, που έγιναν για τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας. Σχετικά με τον Ορθοκολικό καρκίνο, για τη διεξαγωγή όλων των μελετών που πραγματοποιήθηκαν, συμμετείχαν συνολικά 3861246 ασθενείς και 4283585 υγιείς (μάρτυρες). Επιπλέον, αυτές οι μελέτες, αποτελούνταν από 4288 συνολικά επιμέρους μελέτες (Πίνακας 3.3).

Πίνακας 3.1. Αριθμός άρθρων και μελετών που πραγματοποιήθηκαν και έδωσαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, για τους δύο φαινοτύπους της ασθένειας.

	Άρθρα	Μελέτες
Συνολικά	129	541
Τύπος ασθένειας		
Ορθοκολικό αδένωμα (Colorectal adenoma)	7	13
Ορθοκολικός καρκίνος (Colorectal cancer)	128	528

Πίνακας 3.2. Στατιστικά στοιχεία των μελετών που πραγματοποιήθηκαν και αφορούν τον κίνδυνο εμφάνισης του ορθοκολικού αδενώματος.

	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέσος Όρος	Συνολικά
Ασθενείς	1461	32486	5110.9	56220
Μάρτυρες	2088	34715	5545.7	61003
Επιμέρους Μελέτες	3	16	5.0	55

Πίνακας 3.3. Στατιστικά στοιχεία των μελετών που πραγματοποιήθηκαν και αφορούν τον κίνδυνο εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου.

	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέσος Όρος	Συνολικά
Ασθενείς	60	77038	7326.8	3861246
Μάρτυρες	138	78250	8128.3	4283585
Επιμέρους Μελέτες	1	67	8.3	4288

3.1. Έλεγχος ετερογένειας

Η ακρίβεια και η εγκυρότητα μίας ανάλυσης (μετα – ανάλυσης), εξαρτώνται σημαντικά, από το βαθμό στον οποίο οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους, έτσι ώστε τα αποτελέσματα τους να μπορούν να συνδυαστούν για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Από τα 129 άρθρα, τα 106 άρθρα πραγματοποίησαν ανάλυση για την ετερογένεια, εφαρμόζοντας είτε το στατιστικό μέτρο I^2 , είτε το στατιστικό μέτρο Cochran's Q (Πίνακας 3.4). Πενήντα άρθρα έλεγξαν την ετερογένεια χρησιμοποιώντας και τα δύο στατιστικά μέτρα (Πίνακας

3.5). Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες που ελέγχουν την ετερογένεια, ορίζουν ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p -value μικρότερο του 5% (Εικόνα 3.3).

Σύμφωνα με το Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομή των τιμών I^2 όλων των αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν από τα 106 άρθρα (Εικόνα 3.4), οι περισσότερες αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν από τα πιο πολλά άρθρα, παρουσίασαν ποσοστό διακύμανσης που οφείλεται σε ετερογένεια παρά στην τύχη, μικρότερο του 50%. Στις περισσότερες αναλύσεις δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 < 50\%$), επομένως, εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερής επίδρασης, που σημαίνει ότι οι οποιεσδήποτε διαφορές μεταξύ των επιμέρους μελετών οφείλονται μόνο στην τύχη. Τα άρθρα τα οποία εμφάνισαν ποσοστό $I^2 > 50\%$, παρουσίασαν μεγαλύτερη ετερογένεια από εκείνη που αναμένεται εκ τύχης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο υπολογισμός ενός μόνο συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα, για αυτό το λόγο, σε αυτές τις μελέτες εφαρμόζεται το μοντέλο τυχαίας επίδρασης, το οποίο δηλώνει ότι η επίδραση της παρέμβασης είναι διαφορετική στον πληθυσμό κάθε μελέτης.

Η κατανομή των τιμών I^2 (βάση των κριτηρίων Venice [54]), όλων των αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν από τα 106 άρθρα, για κάθε κατηγορία πληθυσμού ξεχωριστά, οδηγεί στο ίδιο συμπέρασμα (Πίνακας 3.6). Σε όλες τις κατηγορίες πληθυσμού αλλά και σε μικτούς πληθυσμούς (διαφορετικές κατηγορίες πληθυσμού μαζί), οι πλείστες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, παρουσίασαν ποσοστό διακύμανσης το οποίο οφείλεται σε ετερογένεια πάρα στην τύχη, μικρότερο του 50%. Ομοίως, στο ίδιο συμπέρασμα οδηγούν και τα αντίστοιχα ιστογράμματα συχνοτήτων για κάθε φυλή ξεχωριστά, για τους Λευκούς, τους Μαύρους, τους Ασιάτες, τους πληθυσμούς της Λατινικής Αμερικής αλλά και για Μικτούς πληθυσμούς (Παραρτήματα, Εικόνες 6.1 – 6.5).

Πίνακας 3.4. Πλήθος άρθρων που πραγματοποίησαν ανάλυση για τον έλεγχο ετερογένειας (heterogeneity).

ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΑΡΘΡΟ (Heterogeneity)	
Άρθρα τα οποία πραγματοποίησαν ανάλυση για ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους μελετών	106
Άρθρα τα οποία δεν πραγματοποίησαν ανάλυση για ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους μελετών	23

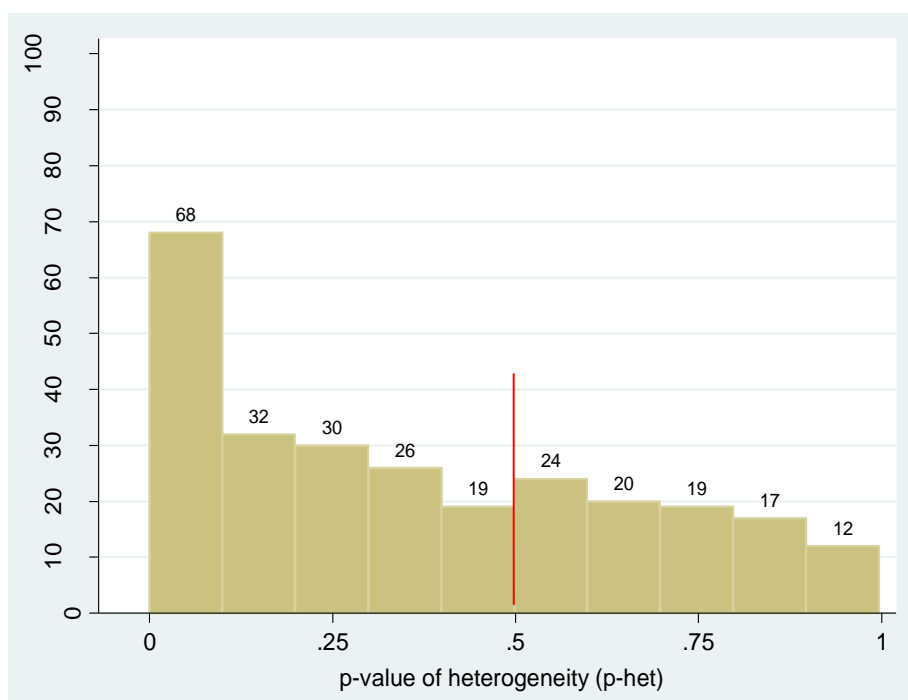


106 άρθρα

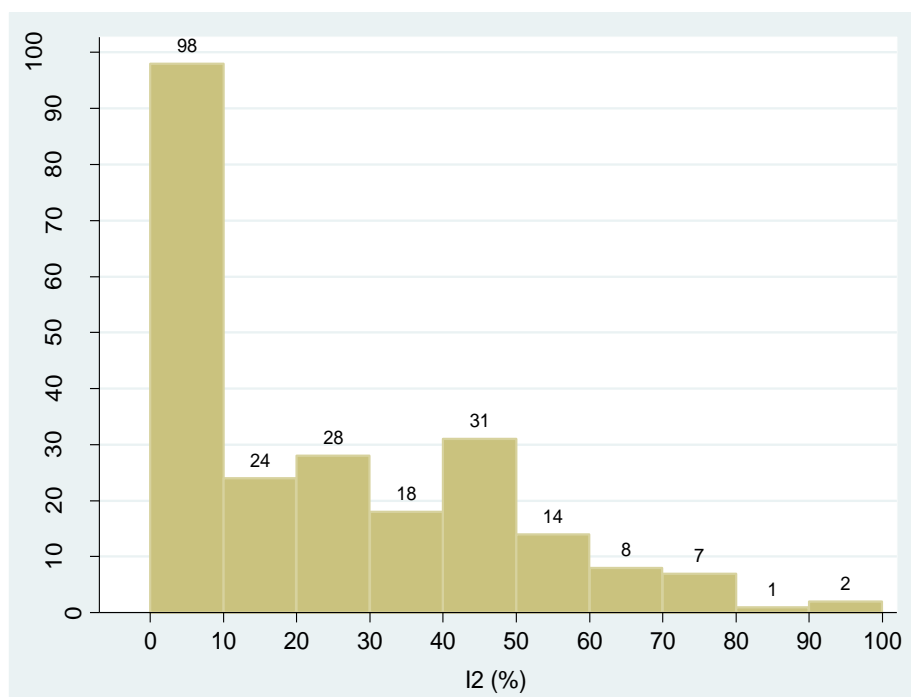


Πίνακας 3.5. Μέθοδοι ελέγχου ετερογένειας (heterogeneity).

Έλεγχος ετερογένειας μόνο με το στατιστικό μέτρο I^2	7 άρθρα
Έλεγχος ετερογένειας μόνο με το στατιστικό μέτρο Cochran's Q	36 άρθρα
Έλεγχος ετερογένειας με το στατιστικό μέτρο I^2 και με το στατιστικό μέτρο Cochran's Q	63 άρθρα



Εικόνα 3.3: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των p-values της ετερογένειας, των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, για όλα τα άρθρα συνολικά, ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού.



Εικόνα 3.4: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των $I^2(\%)$ της ετερογένειας, των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, για όλα τα άρθρα συνολικά, ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού.

Πίνακας 3.6. Κατανομή των τιμών I^2 , των επιμέρους μελετών, των αναλύσεων που διεξήχθησαν, σε τέσσερα διαστήματα, με βάση τα κριτήρια Venice [54], για κάθε κατηγορία πληθυσμού.

	I^2			
	< 25%	25% - 50%	50% - 75%	> 75%
ΑΣΙΑΤΕΣ	11	7	4	1
ΛΑΤΙΝΟΙ ΑΜΕΡΙΚΗΣ	2	0	0	0
ΛΕΥΚΟΙ	74	33	12	3
ΜΑΥΡΟΙ	2	2	0	0
ΜΙΚΤΟΙ	44	24	9	3

3.2. Μοντέλο κληρονομικότητας

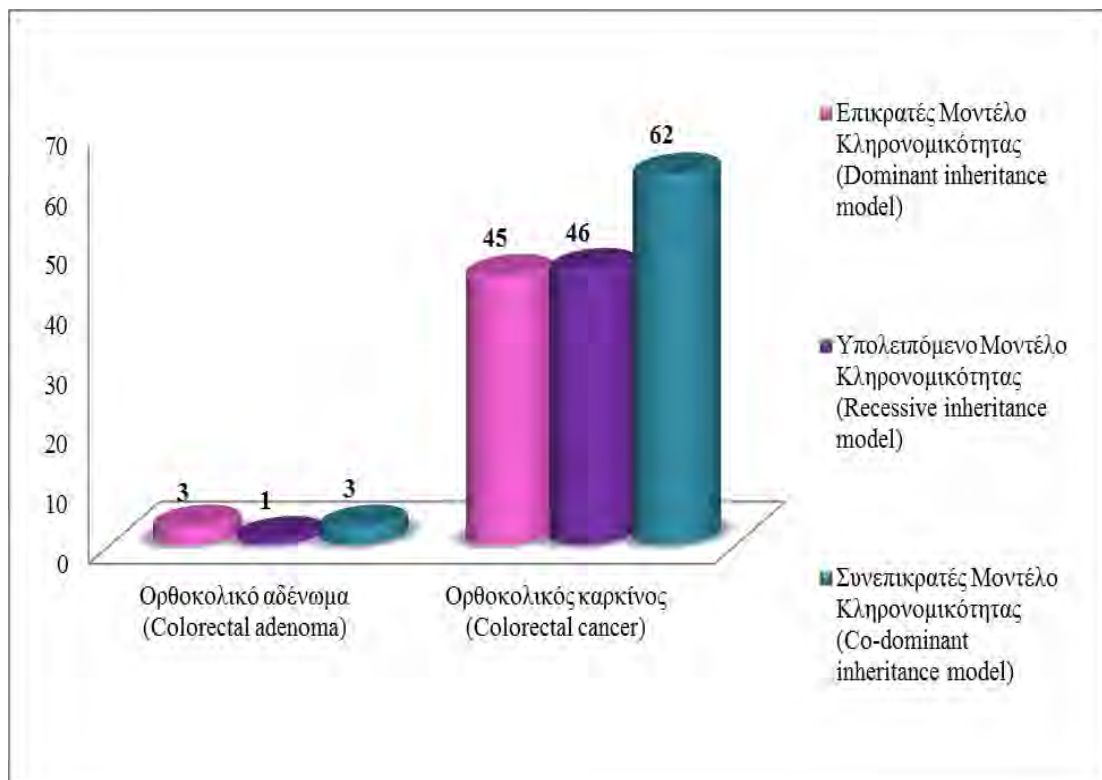
Το μοντέλο κληρονομικότητας, το οποίο παρουσιάστηκε ως κυρίαρχο στις περισσότερες μελέτες (ανεξάρτητα από το φαινότυπο της ασθένειας), είναι το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Συγκεκριμένα, 62 άρθρα παρουσίασαν ως ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας το Συνεπικρατές, ενώ 46 άρθρα έδωσαν ισχυρότερο θετικό αποτέλεσμα για το Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας και 46 άρθρα έδωσαν ισχυρότερο θετικό αποτέλεσμα για το Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (Εικόνα 3.5). Το άθροισμα των αριθμών αυτών δεν οδηγεί στο συνολικό αριθμό άρθρων ($n=129$). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, υπάρχουν άρθρα στα οποία διεξήχθησαν περισσότερες από μία αναλύσεις (εξετάζοντας διαφορετικές περιπτώσεις για κάθε ανάλυση), οι οποίες δεν δίνουν όλες το πιο ισχυρό θετικό αποτέλεσμα για το ίδιο μοντέλο κληρονομικότητας. Αν σε ένα άρθρο, στο οποίο διεξήχθησαν 2 αναλύσεις, μία ανάλυση με ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας, το Συνεπικρατές, αλλά και μία άλλη ανάλυση με ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας, το Επικρατές, τότε το άρθρο αυτό υπολογίστηκε δύο φορές (μία

φορά για το κάθε μοντέλο ξεχωριστά).



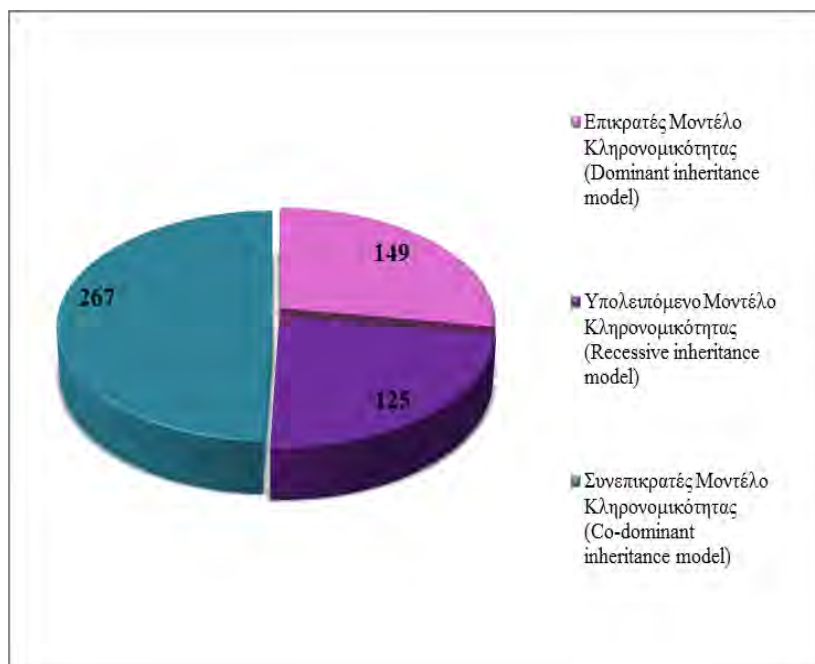
Εικόνα 3.5: Ταξινόμηση άρθρων, ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας, ανεξαρτήτως φαινοτύπου.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση των άρθρων, ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας, για κάθε φαινότυπο της ασθένειας ξεχωριστά, για το Ορθοκολικό αδένωμα, στα περισσότερα άρθρα παρουσιάστηκαν ως ισχυρότερα μοντέλα το Επικρατές και το Συνεπικρατές. Για τον Ορθοκολικό καρκίνο, στα περισσότερα άρθρα παρουσιάστηκε ως κυρίαρχο, το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (Εικόνα 3.6).

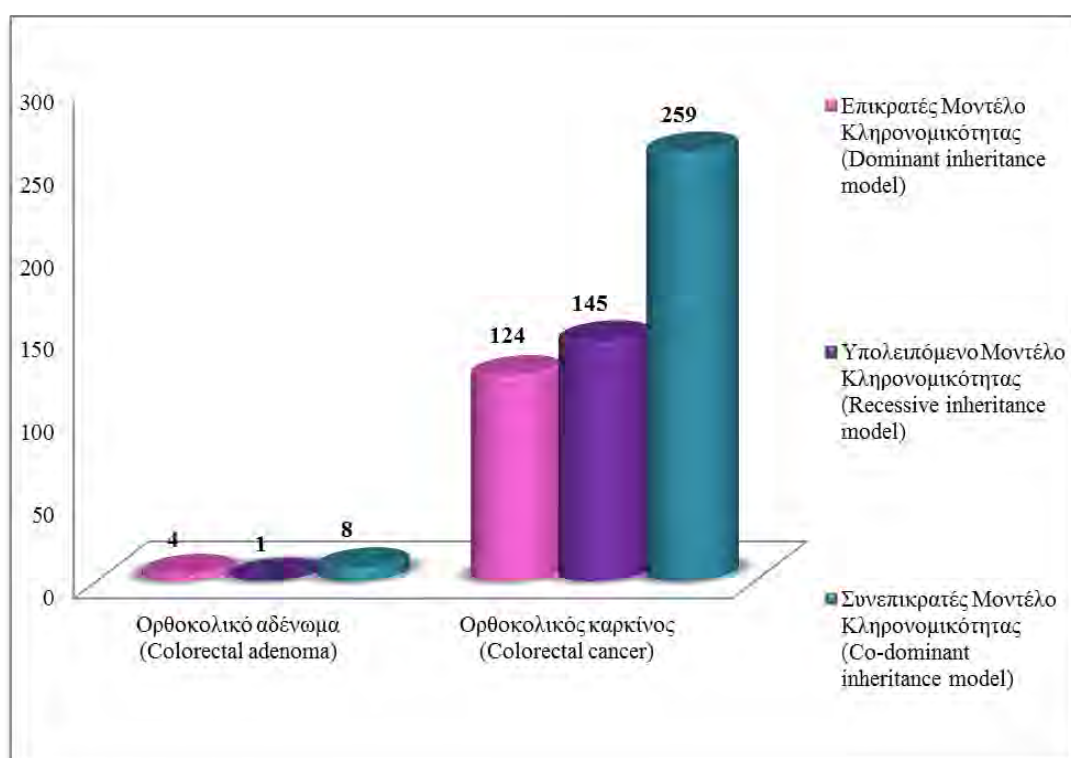


Εικόνα 3.6: Ταξινόμηση άρθρων, ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας, για κάθε φαινότυπο της ασθένειας.

Με σκοπό, να παρουσιαστούν και τα συμπεράσματα που προκύπτουν μέσα από όλες τις αναλύσεις-μελέτες που διεξήχθησαν από όλα τα άρθρα συνολικά, έγινε ταξινόμηση όλων των μελετών που πραγματοποιήθηκαν, ανάλογα με το κυρίαρχο μοντέλο κληρονομικότητας, ανεξάρτητα από το φαινότυπο της ασθένειας (Εικόνα 3.7), αλλά και ξεχωριστά για τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας (Εικόνα 3.8). Ομοίως, και στις δύο εικόνες, αποδεικνύεται ότι το ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας είναι το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, όχι μόνο συνολικά, αλλά και για τον κάθε φαινότυπο.



Εικόνα 3.7: Ταξινόμηση μελετών-αναλύσεων (που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα), ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας, ανεξαρτήτως φαινοτύπου.



Εικόνα 3.8: Ταξινόμηση μελετών-αναλύσεων (που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα), ανάλογα με το ισχυρότερο μοντέλο κληρονομικότητας, για κάθε τύπο ασθένειας.

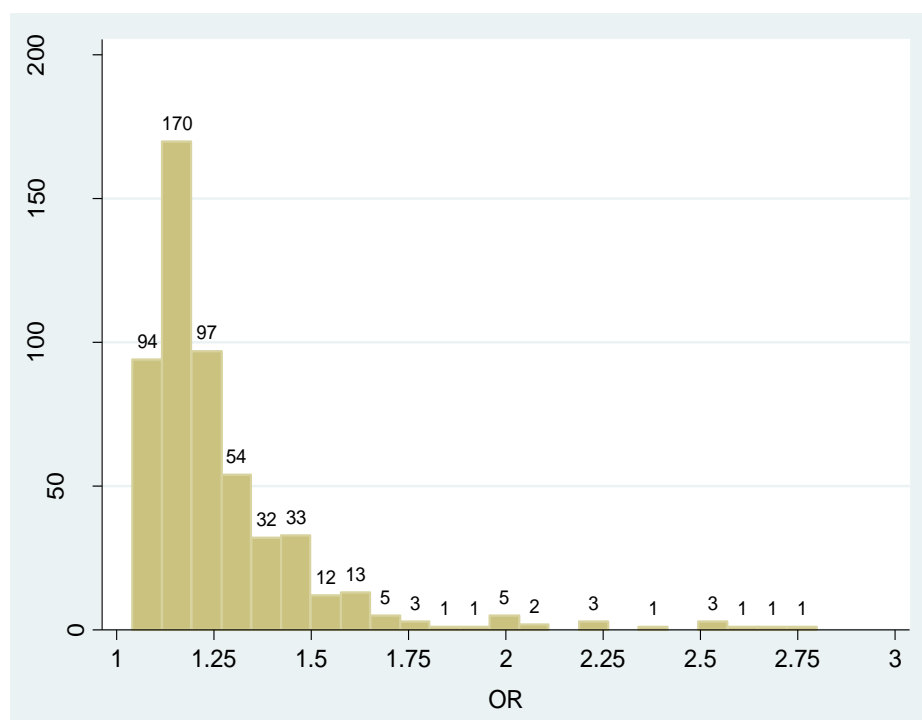
Σύμφωνα με τον Πίνακα 3.7, το Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας έχει μεγαλύτερο μέσο όρο τιμών Odds Ratio (Λόγος σχετικών πιθανοτήτων, OR). Ακολούθως, έγινε κατανομή των ισχυρότερων τιμών OR των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs), για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας, με βάση τα κριτήρια Venice [54] (Πίνακας 3.8). Επιπλέον, κατασκευάστηκε και ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των OR, ανεξάρτητα του μοντέλου κληρονομικότητας, των αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα συνολικά (Εικόνες 3.9.A και 3.9.B). Για την εμφάνιση των τιμών στις οποίες κυμαίνονται τα OR για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας, δημιουργήθηκαν και τα αντίστοιχα ιστογράμματα συχνοτήτων της κατανομής των OR για το κάθε μοντέλο ξεχωριστά (Εικόνες 3.10-3.12). Οι περισσότερες τιμές OR, κυμαίνονται στο διάστημα μεταξύ 1.15 – 1.8. Επομένως, σύμφωνα με τα κριτήρια Venice [54], δεν υπάρχει φανερό (προφανές) σφάλμα που να επηρεάζει την ύπαρξη της στατιστικά σημαντικής γενετικής συσχέτισης του γονιδίου με την εμφάνιση της ασθένειας.

Πίνακας 3.7. Στατιστικά στοιχεία των τιμών των Odds Ratio (OR), για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας.

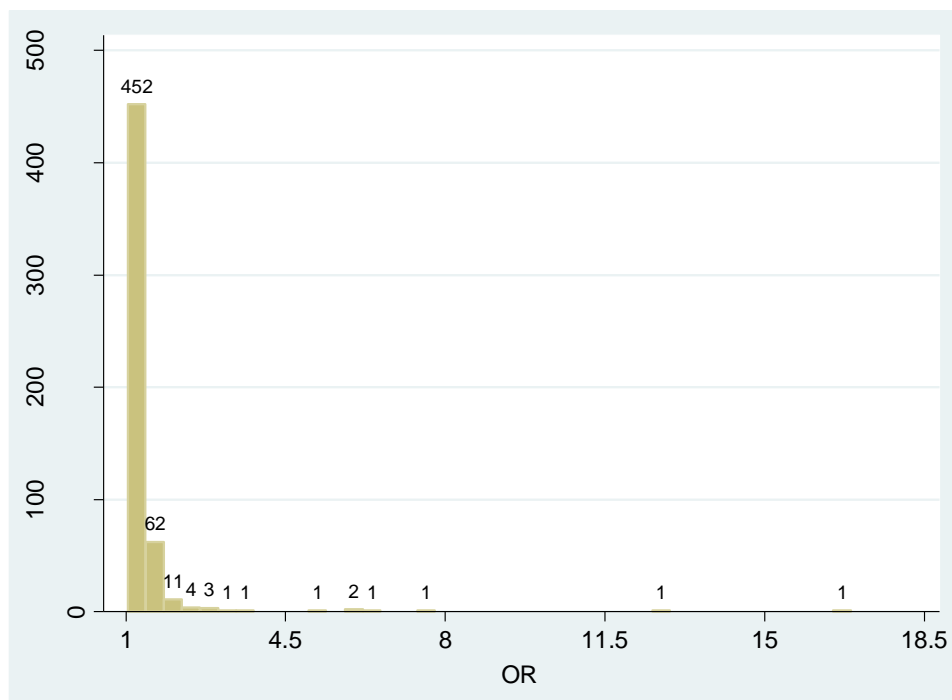
		Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέσος Όρος
OR	Επικρατές Μοντέλο Κληρονομικότητας (Dominant inheritance model)	1.06	3.13	1.29
	Υπολειπόμενο Μοντέλο Κληρονομικότητας (Recessive inheritance model)	1.04	16.90	1.66
	Συνεπικρατές Μοντέλο Κληρονομικότητας (Co-dominant inheritance model)	1.04	12.80	1.29

Πίνακας 3.8. Κατανομή των τιμών Odds Ratio(OR), των αναλύσεων που διεξήχθησαν, σε τρία διαστήματα, με βάση τα κριτήρια Venice [54].

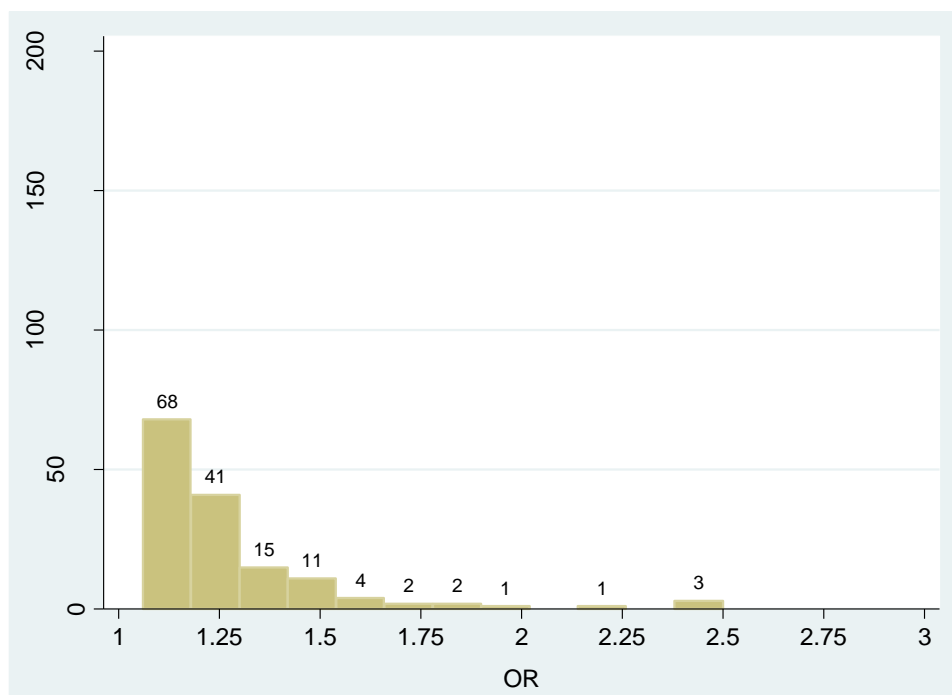
	OR		
	<1.15	1.15 - 1.8	>1.8
Επικρατές Μοντέλο Κληρονομικότητας (Dominant inheritance model)	43	98	8
Υπολειπόμενο Μοντέλο Κληρονομικότητας (Recessive inheritance model)	11	102	12
Συνεπικρατές Μοντέλο Κληρονομικότητας (Co-dominant inheritance model)	118	141	8



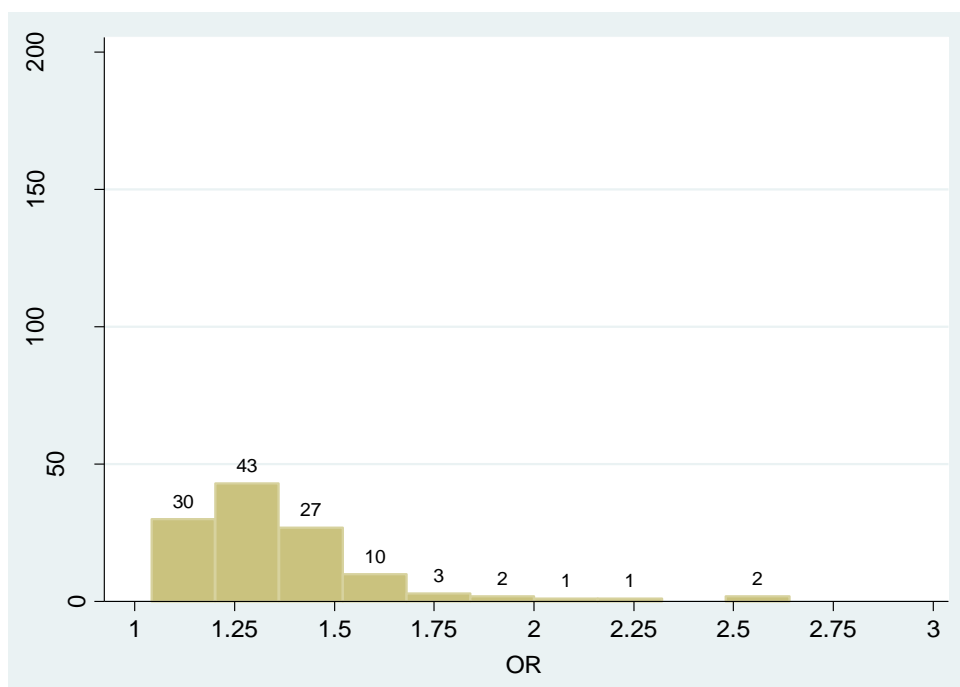
Εικόνα 3.9.Α: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Odds Ratio (OR), ανεξάρτητα από το μοντέλο κληρονομικότητας (εξαιρουμένων των ακραίων τιμών, τιμές $OR > 3$).



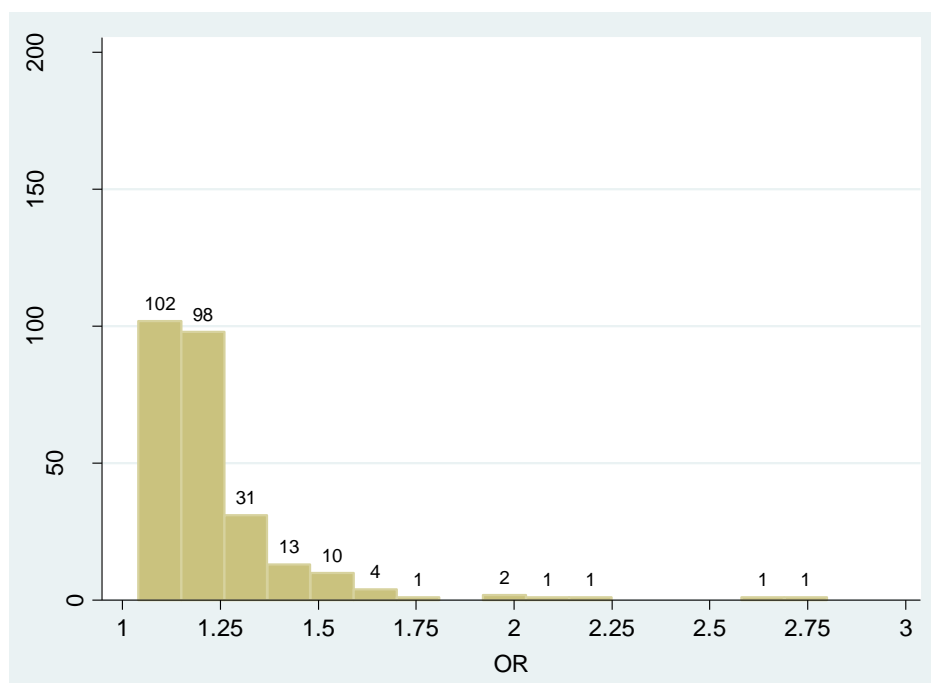
Εικόνα 3.9.B: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Odds Ratio (OR), ανεξάρτητα από το μοντέλο κληρονομικότητας (συμπεριλαμβανομένου των ακραίων τιμών, τιμές $OR > 3$).



Εικόνα 3.10: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Odds Ratio (OR), για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (εξαιρουμένου των ακραίων τιμών, τιμές $OR > 3$).



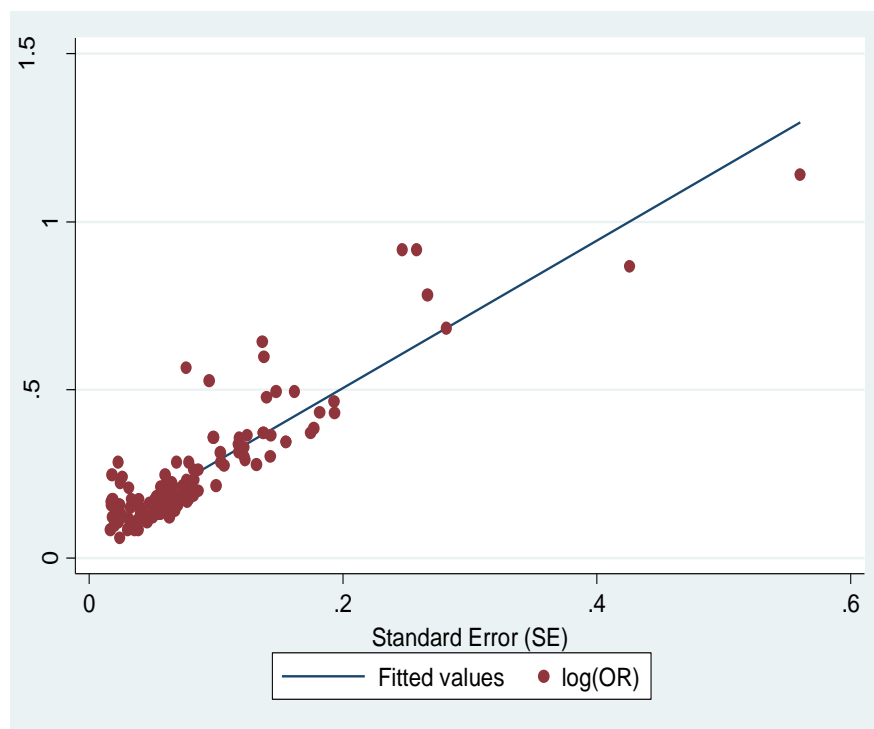
Εικόνα 3.11: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Odds Ratio (OR), για το Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (εξαιρουμένων των ακραίων τιμών, τιμές $OR > 3$).



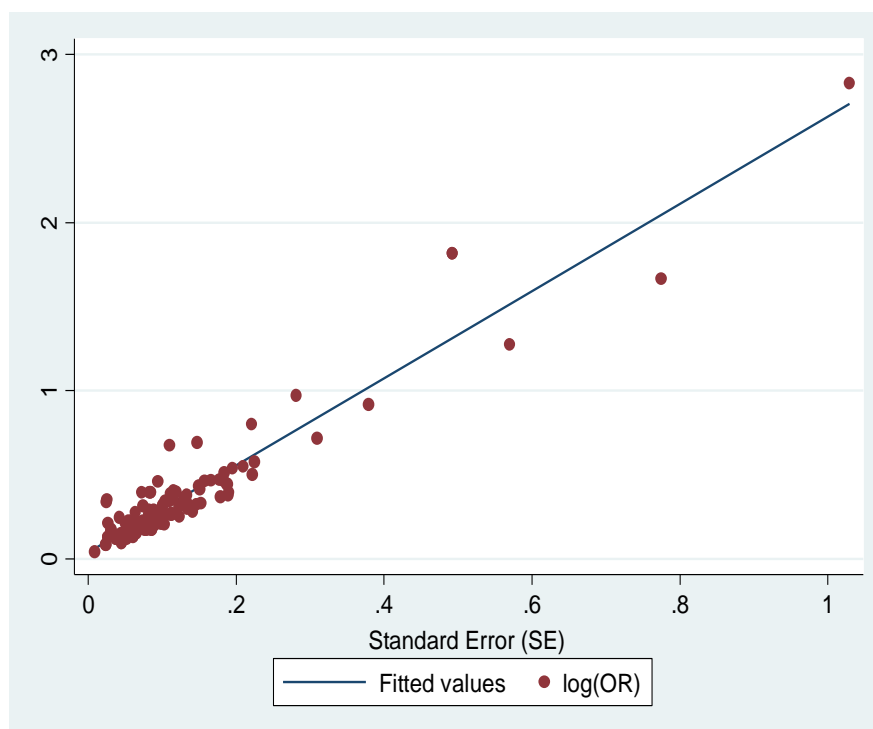
Εικόνα 3.12: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Odds Ratio (OR), για το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (εξαιρουμένων των ακραίων τιμών, τιμές $OR > 3$).

3.2.1. Συσχέτιση μεταξύ του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (*Odds Ratio (OR)*) και του τυπικού σφάλματος (*Standard Error (SE)*)

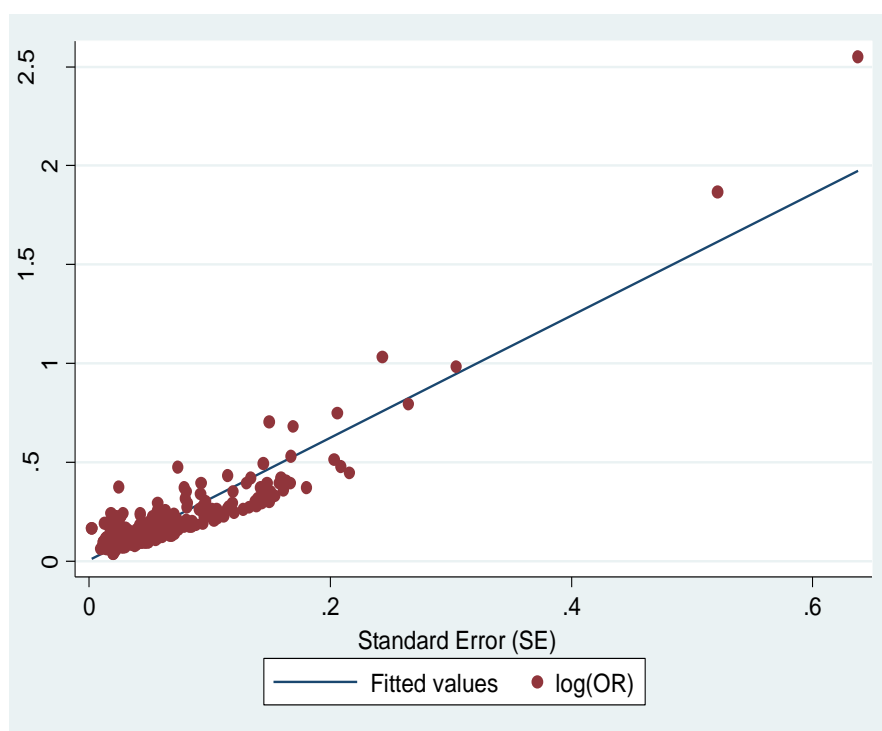
Σύμφωνα με τα ακόλουθα διαγράμματα (scatter plots), (Εικόνες 3.13. – 3.15), παρατηρήθηκε μία αρκετά ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του OR, όλων των μελετών που διεξήχθησαν, και του τυπικού σφάλματος αυτών (Standard error (SE)). Το SE επιδρά στο OR. Για να ερμηνευτεί η μεταβλητότητα που παρουσιάζει η εξαρτημένη μεταβλητή OR, χρησιμοποιείται η ανεξάρτητη μεταβλητή SE. Με βάση και τα τρία διαγράμματα διασποράς, για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας, οι δύο μεταβλητές ($\log(\text{OR})$, SE), είναι θετικά γραμμικά συσχετισμένες μεταξύ τους, που σημαίνει ότι οποιεσδήποτε μεταβολές συμβαίνουν στις τιμές του OR, οφείλονται στο τυπικό σφάλμα (SE).



Εικόνα 3.13: Διάγραμμα διασποράς (scatter plot), των δύο μεταβλητών, $\log(\text{OR})$ και Standard Error (SE), όσον αφορά το Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



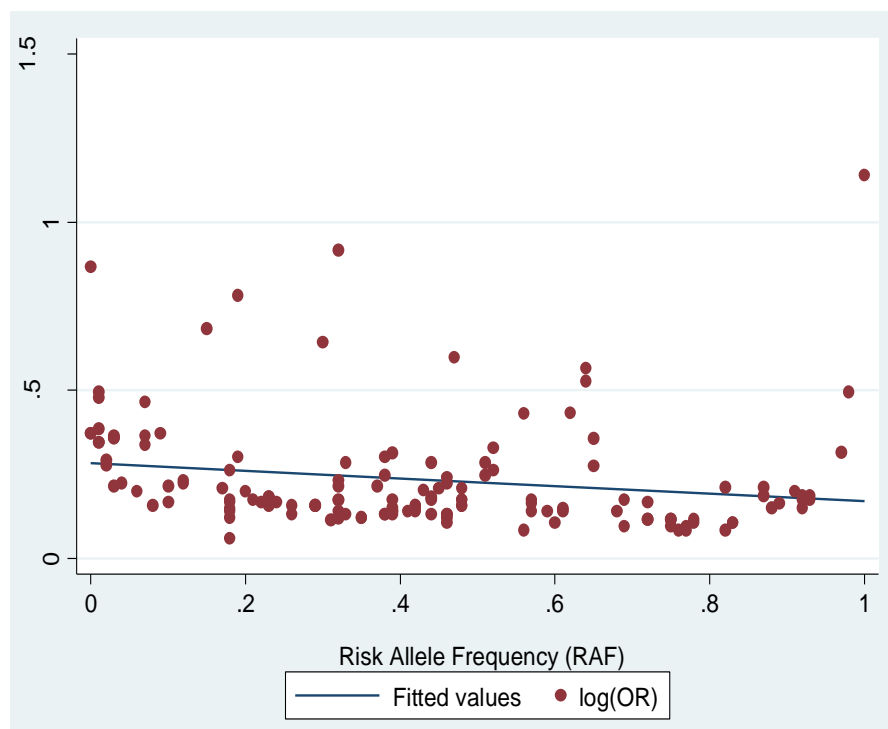
Εικόνα 3.14: Διάγραμμα διασποράς (scatter plot), των δύο μεταβλητών, $\log(\text{OR})$ και Standard Error (SE), όσον αφορά το Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



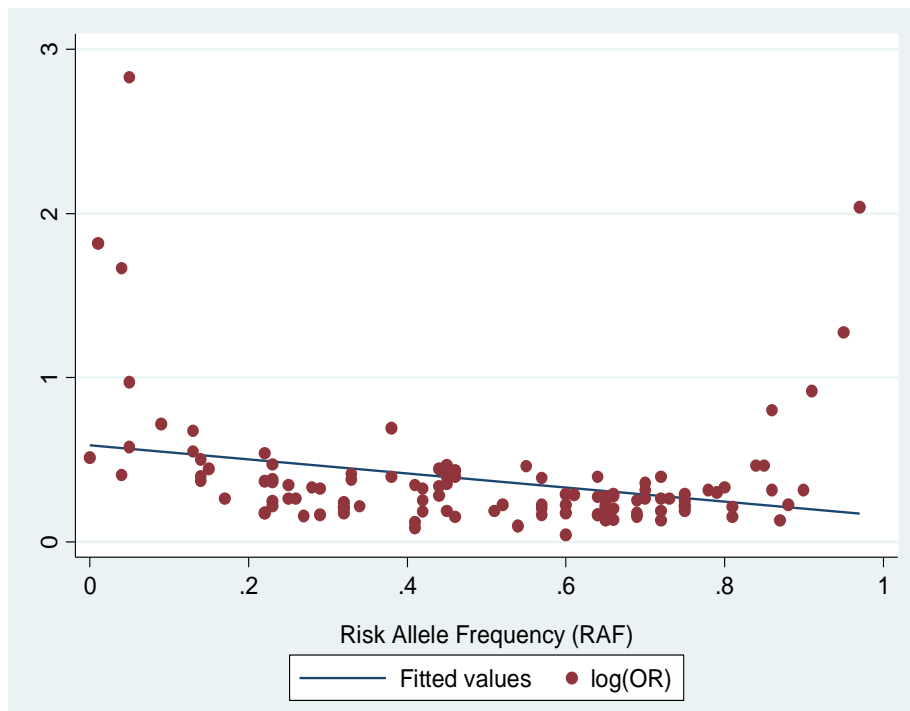
Εικόνα 3.15: Διάγραμμα διασποράς (scatter plot), των δύο μεταβλητών, $\log(\text{OR})$ και Standard Error (SE), όσον αφορά το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

3.2.2. Συσχέτιση μεταξύ του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (*Odds Ratio (OR)*) και της συχνότητας του αλληλόμορφου κινδύνου (*risk allele frequency (RAF)*)

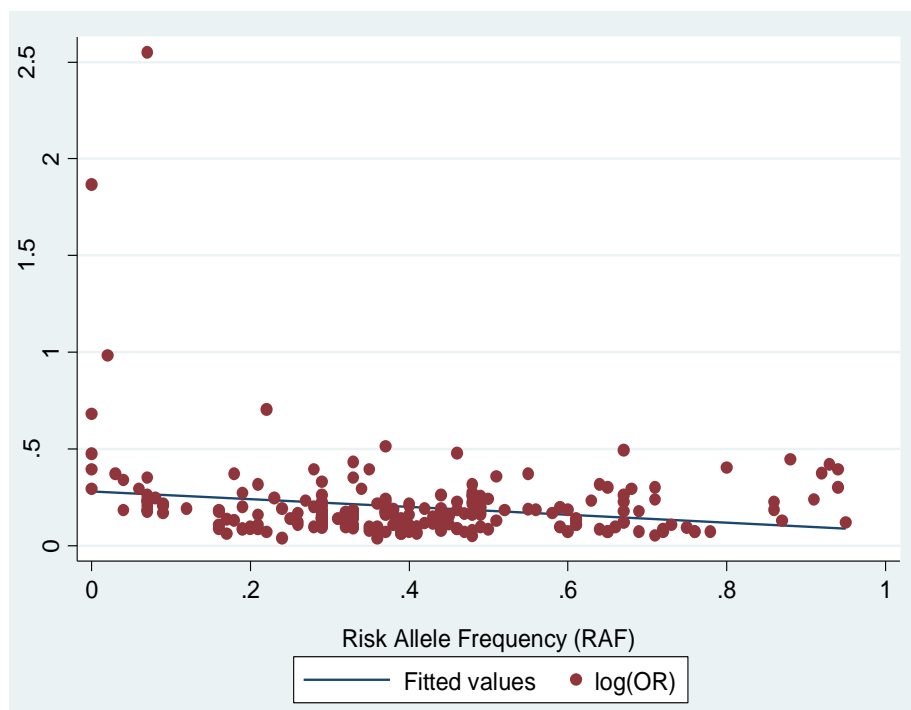
Με βάση τα παρακάτω διαγράμματα (scatter plots), (Εικόνες 3.16. – 3.18.), δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (OR) και της συχνότητας του αλληλόμορφου κινδύνου (risk allele frequency (RAF)), κάθε ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε. Το RAF (ανεξάρτητη μεταβλητή) δεν επιδρά στο OR (εξαρτημένη μεταβλητή). Με βάση και τα τρία σχήματα (scatter plots), για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας, οι δύο μεταβλητές ($\log(\text{OR})$, RAF), είναι μη συσχετισμένες μεταξύ τους. Η πιθανότητα ενός ατόμου που φέρει το αλληλόμορφο κινδύνου, να εμφανίσει την ασθένεια, δεν εξαρτάται από το πόσο συχνά εμφανίζεται στον πληθυσμό, το συγκεκριμένο αλληλόμορφο κινδύνου.



Εικόνα 3.16: Διάγραμμα διασποράς (scatter plot), των δύο μεταβλητών, $\log(\text{OR})$ και Risk Allele Frequency (RAF), όσον αφορά το Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



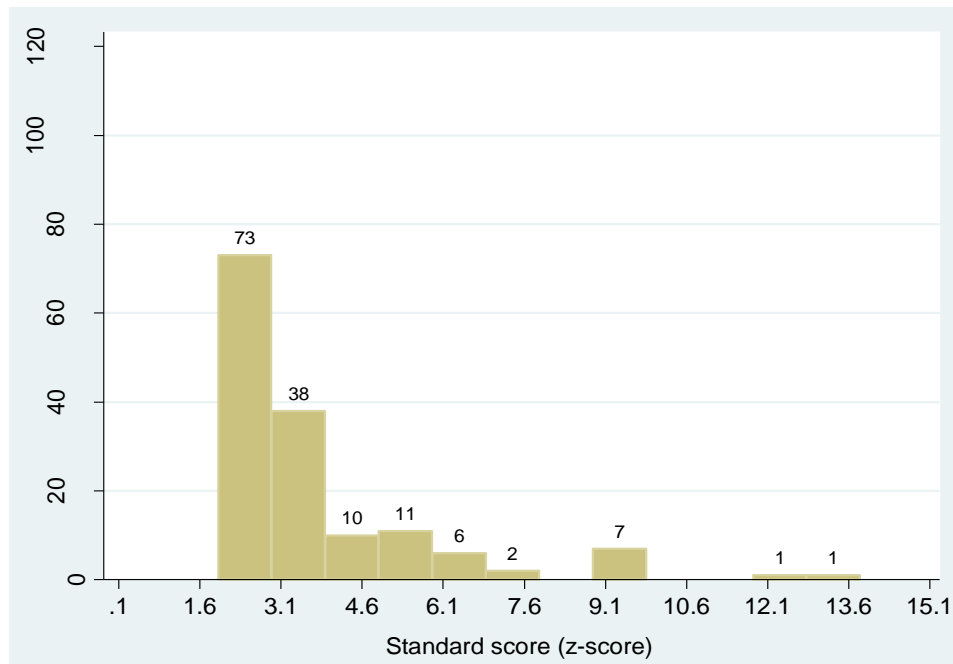
Εικόνα 3.17: Διάγραμμα διασποράς (scatter plot), των δύο μεταβλητών, $\log(\text{OR})$ και Risk Allele Frequency (RAF), όσον αφορά το Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



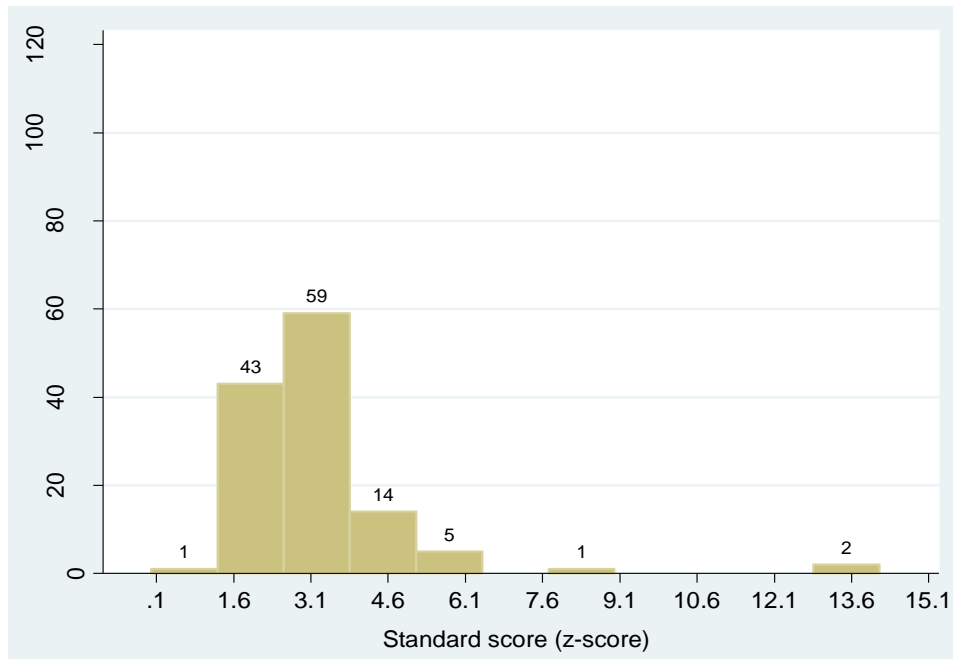
Εικόνα 3.18: Διάγραμμα διασποράς (scatter plot), των δύο μεταβλητών, $\log(\text{OR})$ και Risk Allele Frequency (RAF), όσον αφορά το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

3.3. Τυπική τιμή (Standard score, z-score)

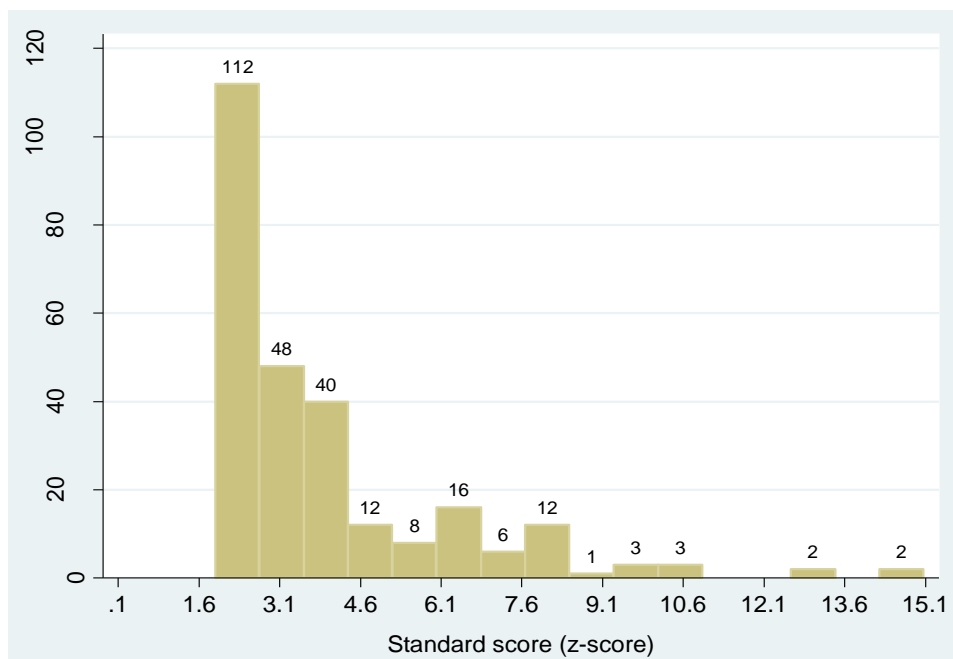
Οι περισσότερες τιμές των z-scores, κυμαίνονται μεταξύ του 0.1 – 3.85. Οι περισσότερες τιμές OR, έχουν μικρή τιμή z-score (Εικόνες 3.19-3.21), επομένως, τα αποτελέσματα που έχουν καταγραφεί, δεν απέχουν σε μεγάλο βαθμό από τη μέση τιμή (παρουσιάζουν μικρές τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο).



Εικόνα 3.19: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Standard scores (z-scores) των μελετών που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα συνολικά, για το Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



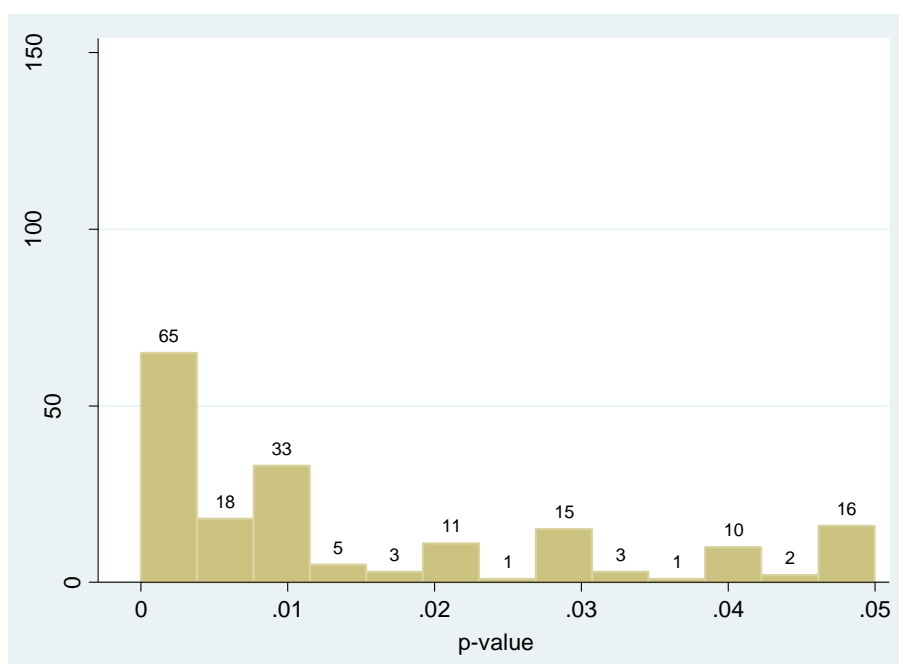
Εικόνα 3.20: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Standard scores (z-scores) των μελετών που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα συνολικά, για το Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



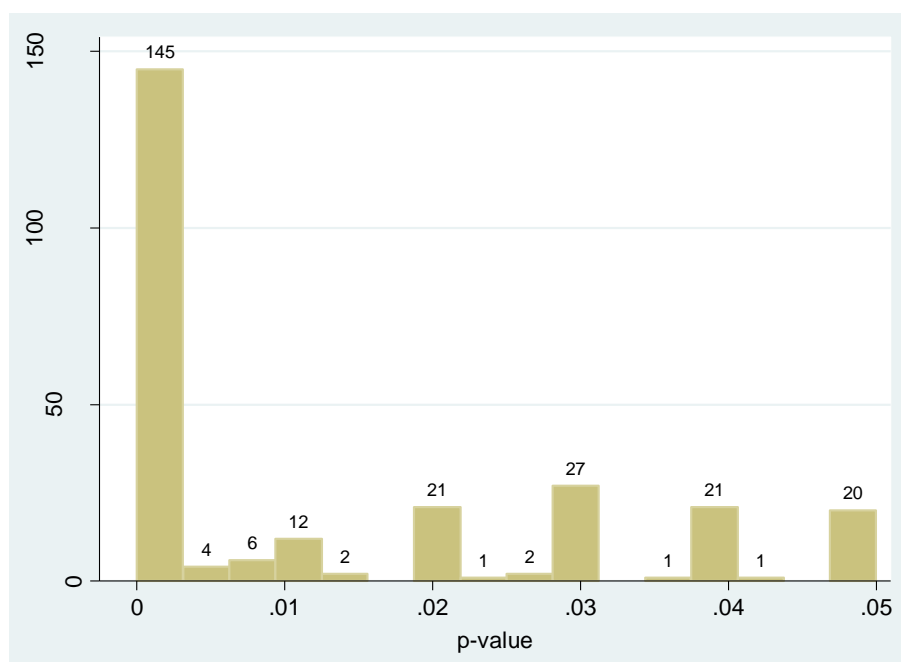
Εικόνα 3.21: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των Standard scores (z-scores) των μελετών που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα συνολικά, για το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (εξαιρουμένων των ακραίων τιμών, τιμές $OR > 16$).

3.4. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p-value)

Τα περισσότερα αποτελέσματα που προήλθαν από όλων των ειδών τις μελέτες (Εικόνες 3.22-3.23), ήταν στατιστικά σημαντικά και αξιόπιστα, όχι μόνο σε επίπεδο 5%, αλλά ακόμη και σε επίπεδο του 1%. Κυρίως, τα περισσότερα αποτελέσματα που προέρχονται από ευρυγονιδιωματικές μελέτες (GWAS) αλλά και συνδυασμένες μελέτες (Combined analyses (Replication-GWAS)), είχαν υψηλό δείκτη αξιοπιστίας, σε επίπεδο 0.1% στατιστικής σημαντικότητας. Ειδικά για τα δεδομένα που προέρχονταν από GWAS, είχαν δείκτη αξιοπιστίας σε επίπεδο $p\text{-value} < 10^{-7}$ στατιστικής σημαντικότητας. Όσο μικρότερη είναι η τιμή p-value, τόσο πιο αξιόπιστη και έγκυρη είναι η συσχέτιση των αντίστοιχων μεταβλητών στον πληθυσμό.



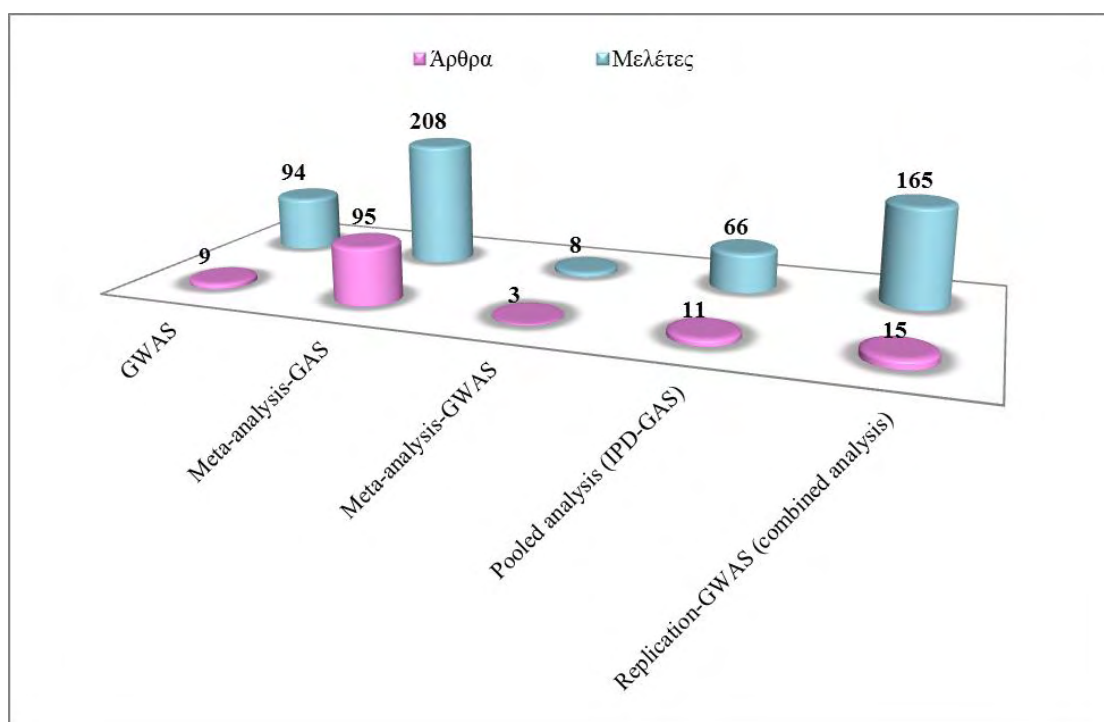
Εικόνα 3.22: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των τιμών “p-value”, από μετα-αναλύσεις που περιέχουν μελέτες γενετικής συσχέτισης (meta-analyses of Genetic Association Studies-GAS) και από μελέτες συγκεντρωτικές αναλύσεων (Pooled analyses (IPD-GAS)), που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα, ανεξάρτητα από το μοντέλο κληρονομικότητας.



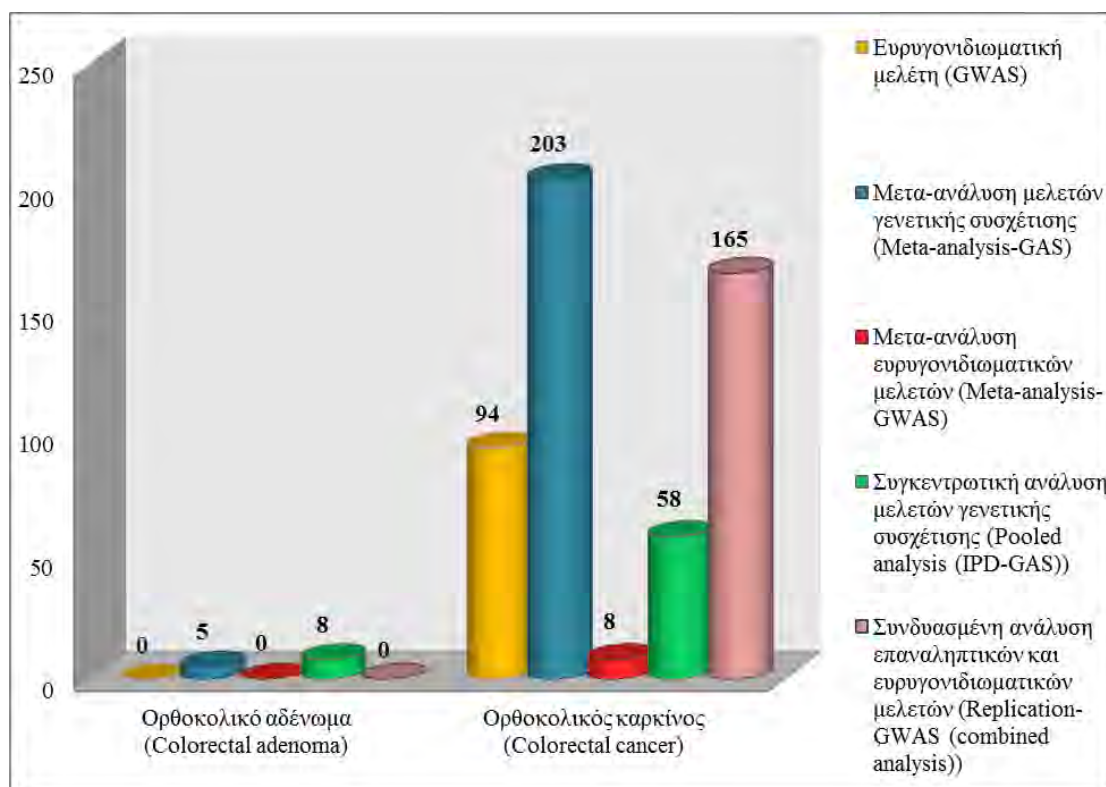
Εικόνα 3.23: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των τιμών P-values, από μετα-αναλύσεις που περιέχουν ευρυγονιδιωματικές μελέτες (meta-analyses of Genome Wide Association Studies, GWAS), από μελέτες συνδυασμένων αναλύσεων (Combined analyses (Replication-GWAS)) και από ευρυγονιδιωματικές μελέτες (Genome Wide Association Studies, GWAS), που πραγματοποιήθηκαν από όλα τα άρθρα, ανεξάρτητα από το μοντέλο κληρονομικότητας.

3.5. Είδος ανάλυσης

Το μεγαλύτερο ποσοστό των άρθρων ήταν μετα-αναλύσεις μελετών γενετικής συσχέτισης (Εικόνα 3.24). Συγκεκριμένα, 95 άρθρα ήταν μετα-αναλύσεις από μελέτες γενετικής συσχέτισης, στις οποίες πραγματοποιήθηκαν συνολικά 208 αναλύσεις για διαφορετικές περιπτώσεις πληθυσμού (διαφορετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού) ή για περισσότερα από ένα γονίδια. Η ταξινόμηση των άρθρων και των μελετών ανάλογα με το είδος της ανάλυσης, για κάθε φαινότυπο ξεχωριστά, οδηγεί στα ίδια αποτελέσματα. Οι περισσότερες μελέτες ήταν μετα-αναλύσεις μελετών γενετικής συσχέτισης (Εικόνα 3.25). Μετα-ανάλυση ευρυγονιδιωματικών μελετών, πραγματοποιήθηκε μόνο σε μελέτες (αναλύσεις), που αναφέρονταν στον Ορθοκολικό καρκίνο.



Εικόνα 3.24: Αριθμός άρθρων και μελετών που πραγματοποιήθηκαν, για κάθε είδος μελέτης (ανάλυσης), (GWAS: Ευρυγονιδιωματική μελέτη, Meta-analysis-GAS: Μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης, Meta-analysis-GWAS: Μετα-ανάλυση των ευρυγονιδιωματικών μελετών, Pooled analysis (IPD-GAS): Συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης, Replication-GWAS (combined analysis): Συνδυασμένη ανάλυση επαναληπτικών και ευρυγονιδιωματικών μελετών).



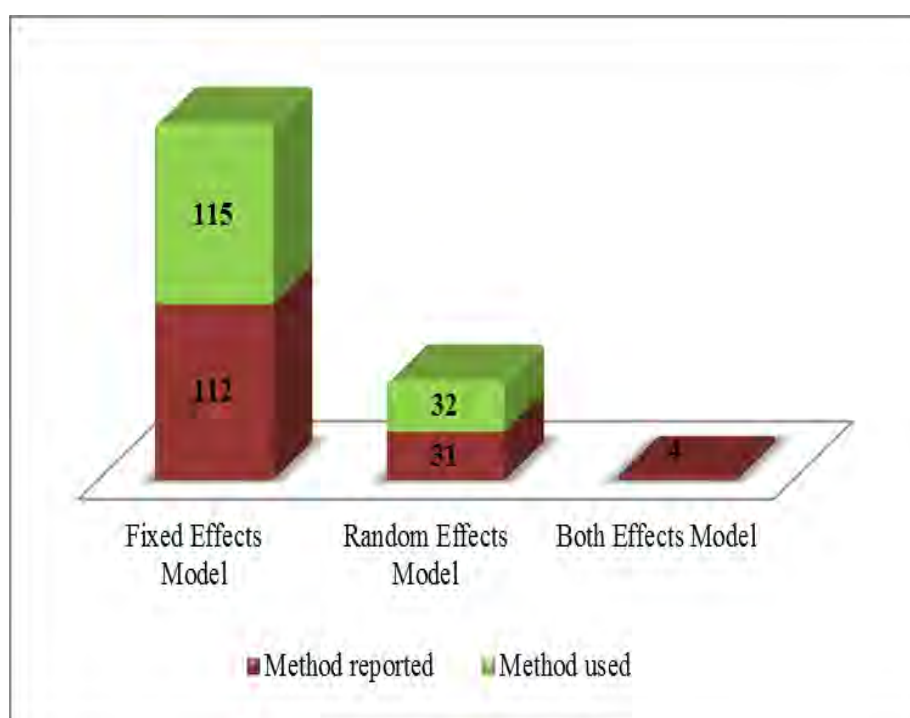
Εικόνα 3.25: Ταξινόμηση μελετών ανάλογα με το είδος ανάλυσης, για τον κάθε φαινότυπο.

3.6. Μέθοδος ανάλυσης

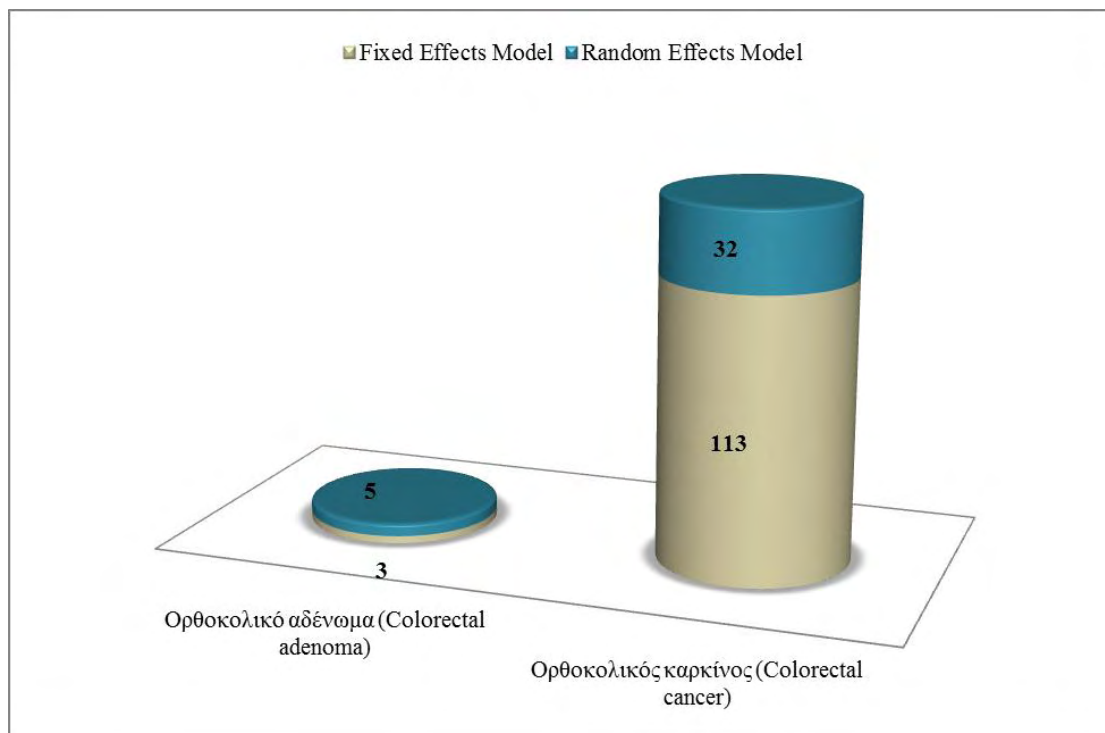
Το μοντέλο σταθερής επίδρασης χρησιμοποιήθηκε σε 115 άρθρα (Εικόνα 3.26), γεγονός που δηλώνει ότι στα άρθρα αυτά δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους μελετών. Σε 32 άρθρα, εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίας επίδρασης, εφόσον υπήρχε σημαντική ετερογένεια περισσότερη από εκείνη που αναμένεται από τύχη. Σε 4 άρθρα αναφέρθηκαν αποτελέσματα χρησιμοποιώντας και τις δύο μεθόδους (εφαρμόζοντας την κάθε μέθοδο ξεχωριστά). Σύμφωνα με τους δικούς μας υπολογισμούς βασιζόμενοι στο z-score, βρήκαμε ότι σε 3 άρθρα από αυτά εφαρμόσιμη ήταν η μέθοδος σταθερής επίδρασης ενώ σε μόλις 1 άρθρο εφαρμόσιμο ήταν το μοντέλο τυχαίας επίδρασης. Επιπλέον, υπάρχουν άρθρα, στα οποία εφαρμόστηκαν και οι 2 μέθοδοι ανάλυσης, δηλαδή το μοντέλο τυχαίας επίδρασης για έναν πολυμορφισμό και το μοντέλο σταθερής επίδρασης για έναν άλλο πολυμορφισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις και για τα αποτελέσματα του Πίνακα 3.26,

το άρθρο υπολογίστηκε δύο φορές, οπότε ο συνολικός αριθμός των άρθρων είναι μεγαλύτερος του 129.

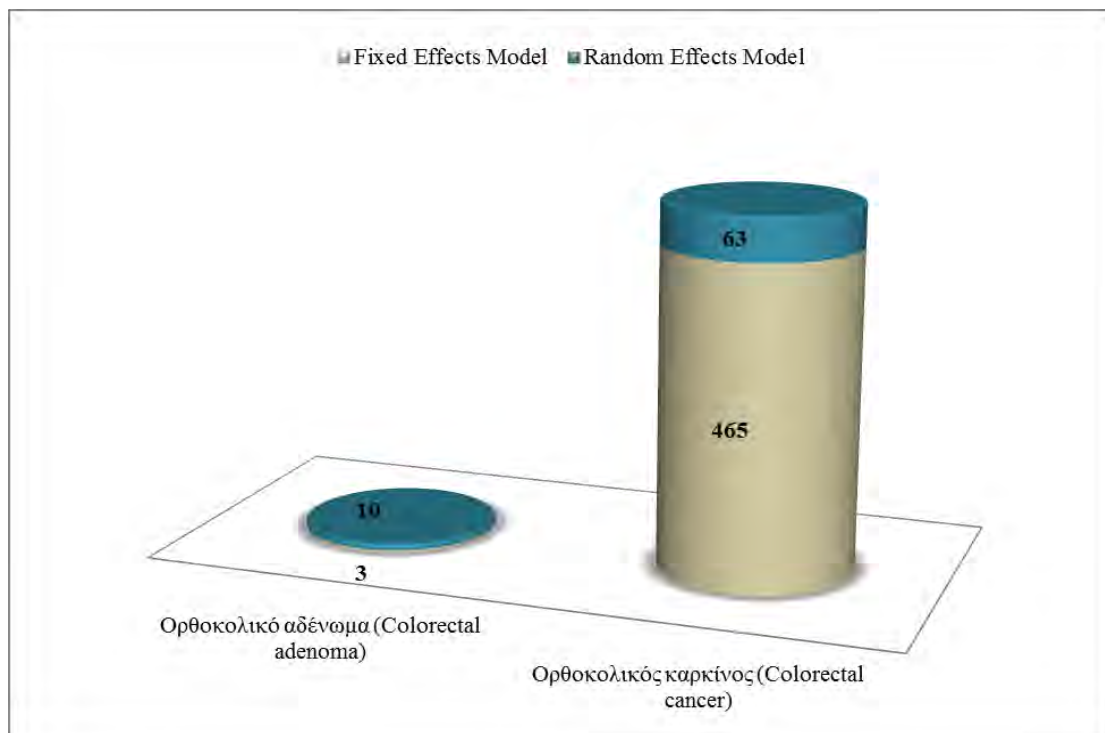
Με την ταξινόμηση των άρθρων αλλά και των μελετών, ανάλογα με τη μέθοδο ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε, ανεξάρτητα της κατηγορίας πληθυσμού, για κάθε φαινότυπο (Εικόνες 3.27.A-3.27.B), παρατηρήθηκε ότι και για τους δύο φαινοτύπους, τα περισσότερα άρθρα και μελέτες, χρησιμοποίησαν το μοντέλο σταθερής επίδρασης. Συμπερασματικά, τα περισσότερα άρθρα και μελέτες, που διερεύνησαν τον κίνδυνο εμφάνισης του κάθε φαινοτύπου, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους μελετών τους.



Εικόνα 3.26: Ταξινόμηση των άρθρων ανάλογα με τη μέθοδο ανάλυσης που αναφέρθηκε (Method reported) και με τη μέθοδο ανάλυσης που τελικά εφαρμόστηκε (Method used), ανεξάρτητα της κατηγορίας πληθυσμού και του φαινοτύπου της ασθένειας.



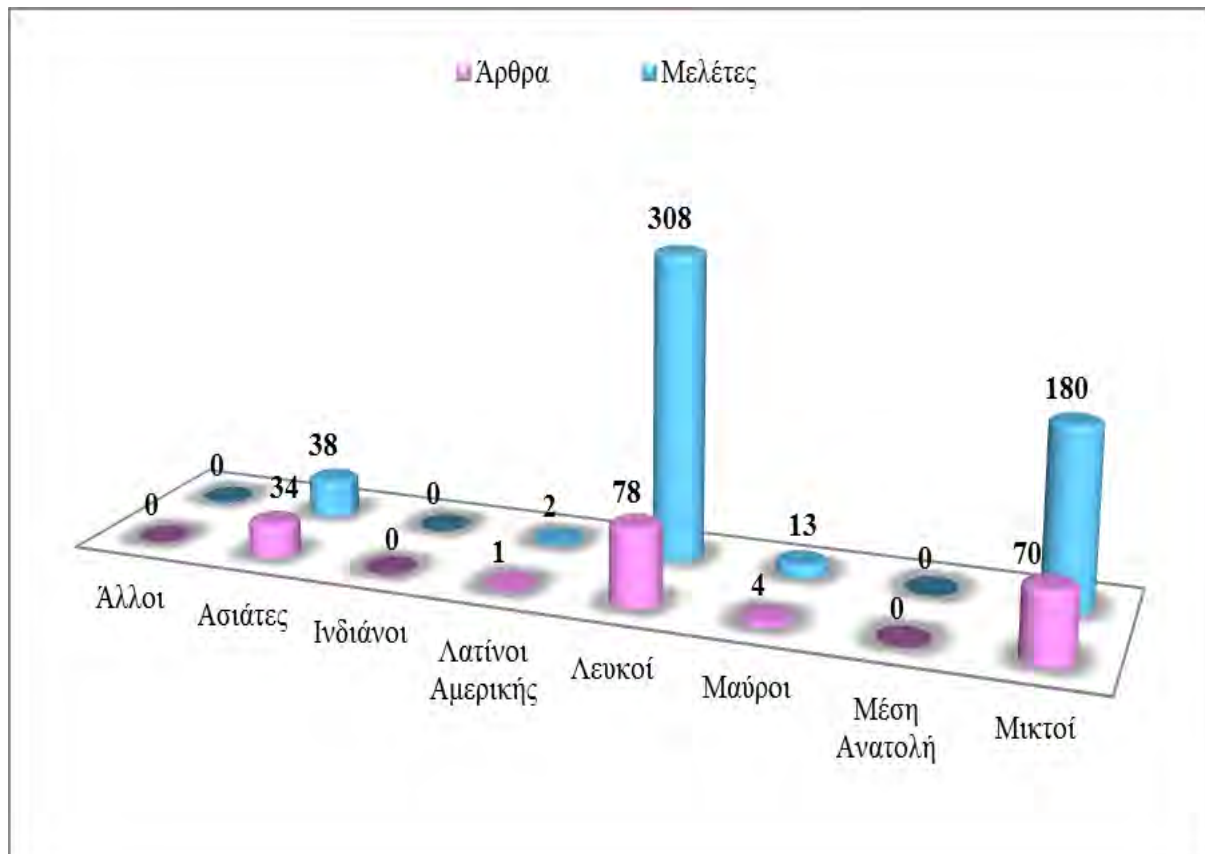
Εικόνα 3.27.A: Ταξινόμηση των άρθρων ανάλογα με τη μέθοδο ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε, ανεξάρτητα της κατηγορίας πληθυσμού, για κάθε τύπο φαινότυπο.



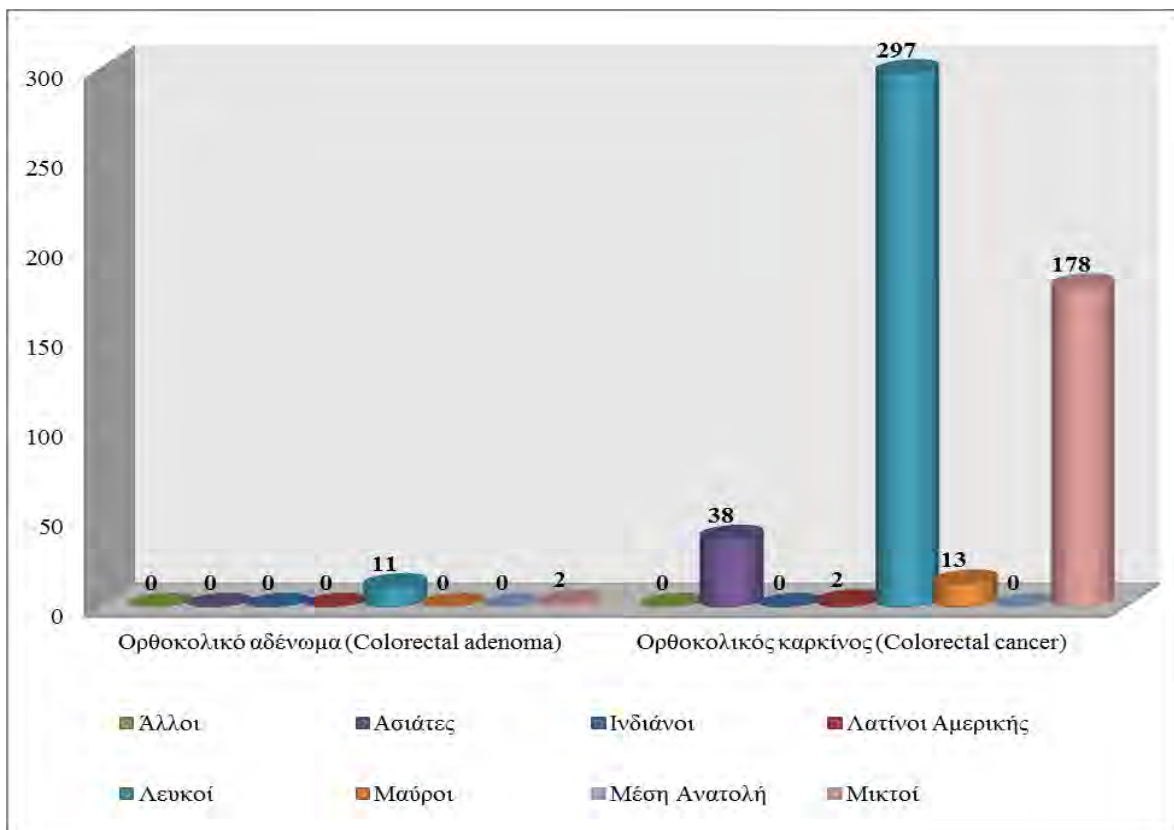
Εικόνα 3.27.B: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα με τη μέθοδο ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε, ανεξάρτητα της κατηγορίας πληθυσμού, για κάθε φαινότυπο της ασθένειας.

3.7. Κατηγορίες πληθυσμών

Ο μεγαλύτερος αριθμός τόσο των άρθρων όσο και των μελετών που διεξήχθησαν, αναφερόταν κυρίως στους Λευκούς πληθυσμούς. Επιπλέον, αρκετά άρθρα διεξήχθησαν και στην ομάδα Μικτών πληθυσμών (μελέτες που αναφέρονταν σε πολλές φυλές μαζί) αλλά και στους Ασιάτες (Εικόνες 3.28-3.29).



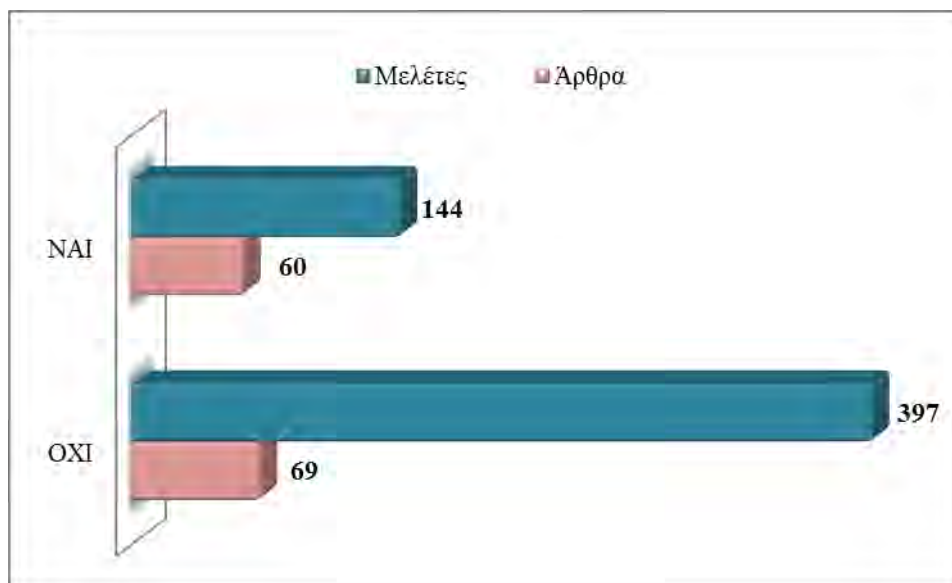
Εικόνα 3.28: Ταξινόμηση των άρθρων και των μελετών, ανάλογα με τις κατηγορίες πληθυσμών, ανεξάρτητα του φαινοτύπου της ασθένειας.



Εικόνα 3.29: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα με τις κατηγορίες πληθυσμών, για κάθε φαινότυπο.

3.8. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs)

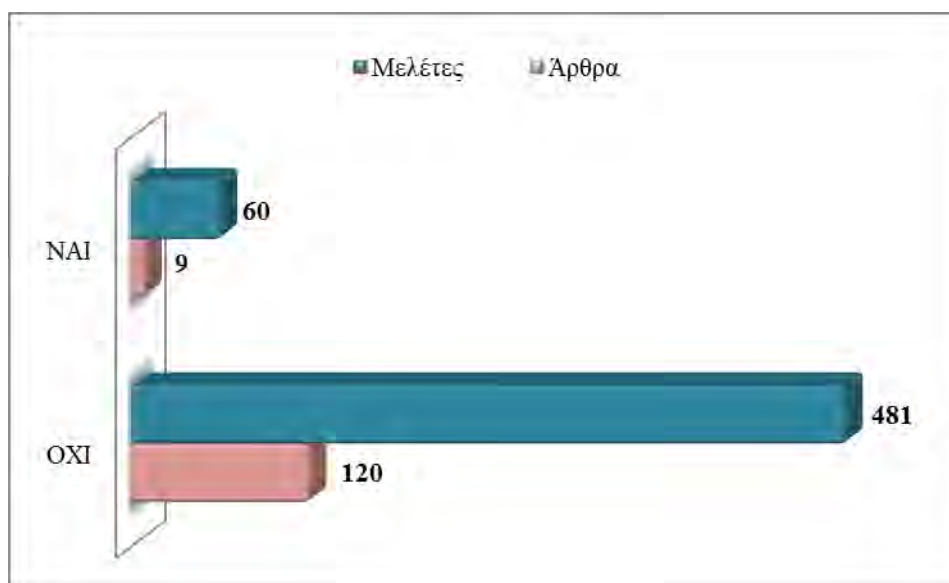
Εξήντα άρθρα έδιναν πληροφορίες για τους αριθμούς των αλληλόμορφων των μελετώμενων πολυμορφισμών, σε μία τουλάχιστον μελέτη (Εικόνα 3.30). 69 άρθρα δεν περιελάμβαναν δεδομένα για τα αλληλόμορφα. Από τις 541 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν συνολικά από όλα τα άρθρα, οι 144 μελέτες περιελάμβαναν δεδομένα για τα αλληλόμορφα, ενώ οι υπόλοιπες 397 μελέτες δεν περιελάμβαναν δεδομένα.



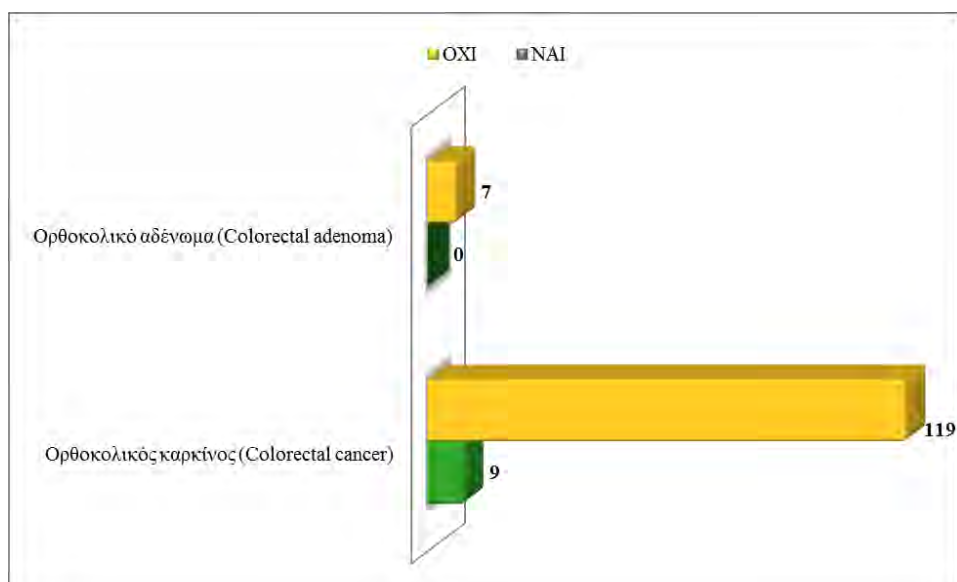
Εικόνα 3.30: Ταξινόμηση των άρθρων και των μελετών ανάλογα με το αν περιελάμβαναν ή όχι αριθμητικά δεδομένα αλληλόμορφων για τα μελετώμενα SNPs.

3.9. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για αθροιστική μετα-ανάλυση

Μόνο σε εννέα άρθρα συνολικά, ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού και φαινοτύπου, πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση (Εικόνα 3.31). Σχετικά με τον κάθε φαινότυπο (Εικόνα 3.32), τα άρθρα που διερεύνησαν τον ορθοκολικό καρκίνο, πραγματοποίησαν τις περισσότερες αθροιστικές μετα-αναλύσεις (σε αντίθεση με τα άρθρα που αναφέρονταν στο ορθοκολικό αδένωμα, τα οποία δεν πραγματοποίησαν αθροιστικές μετα-αναλύσεις).



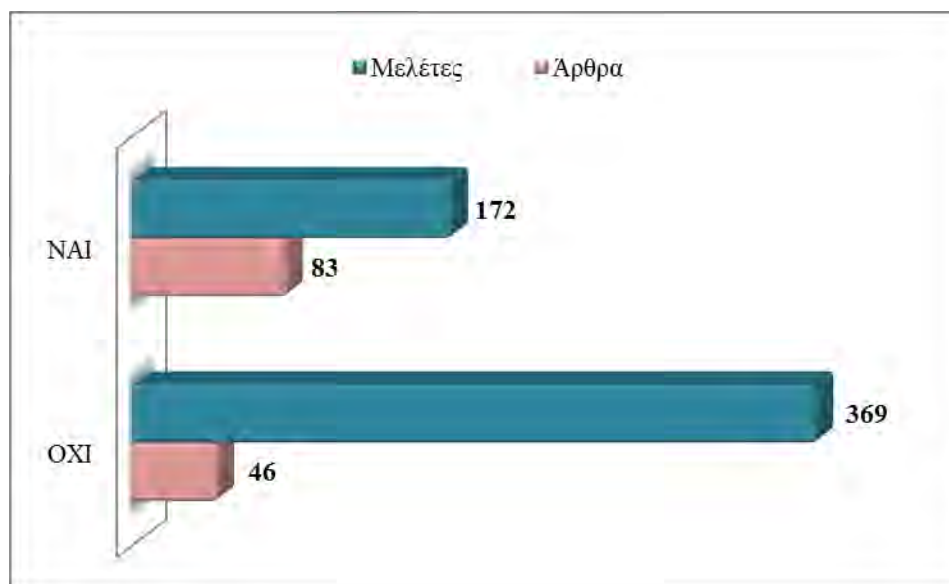
Εικόνα 3.31: Ταξινόμηση των άρθρων και των μελετών, ανάλογα με το αν πραγματοποιήθηκε ή όχι αθροιστική μετα-ανάλυση.



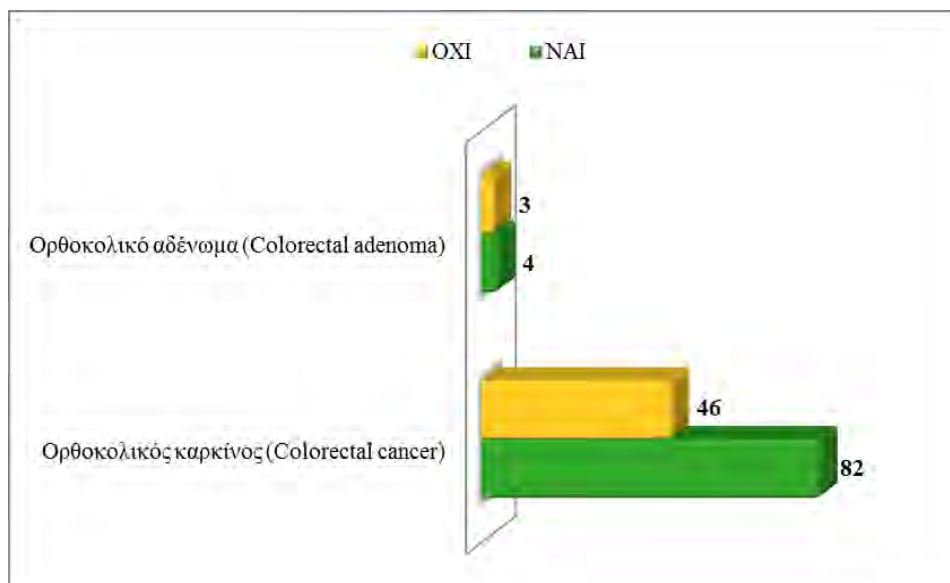
Εικόνα 3.32: Ταξινόμηση των άρθρων ανάλογα με το αν πραγματοποίησαν ή όχι, έστω και μία αθροιστική μετα-ανάλυση, για κάθε φαινότυπο.

3.10. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης

Από τα 129 άρθρα, μόνο 83 άρθρα, πραγματοποίησαν τουλάχιστον μία ανάλυση για έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (Publication Bias), ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού και φαινοτύπου (Εικόνα 3.33). Τα περισσότερα άρθρα από αυτά που μελέτησαν τον ορθοκολικό καρκίνο, πραγματοποίησαν ανάλυση για το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (Εικόνα 3.34).



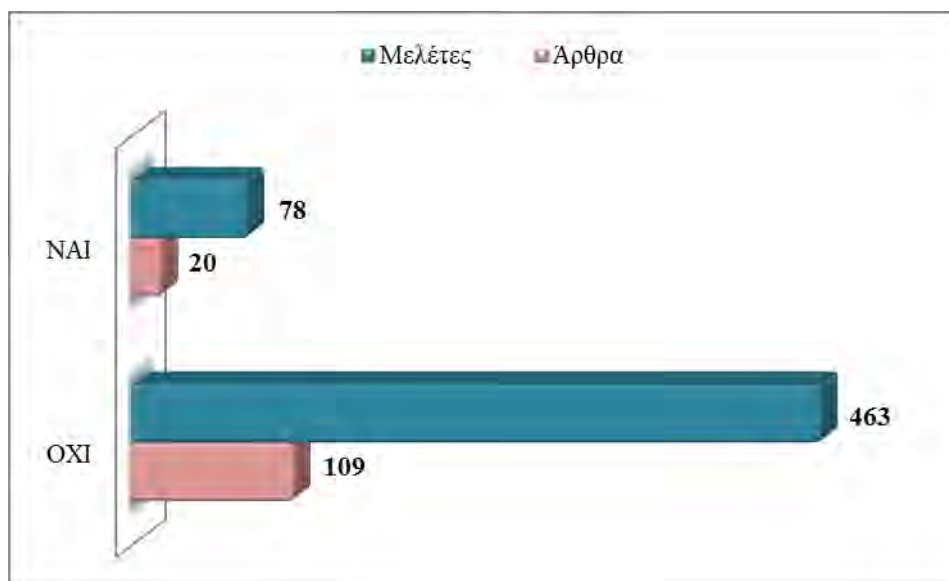
Εικόνα 3.33: Ταξινόμηση των άρθρων και των μελετών, ανάλογα με το αν πραγματοποιήθηκε ή όχι ανάλυση για Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (Publication Bias).



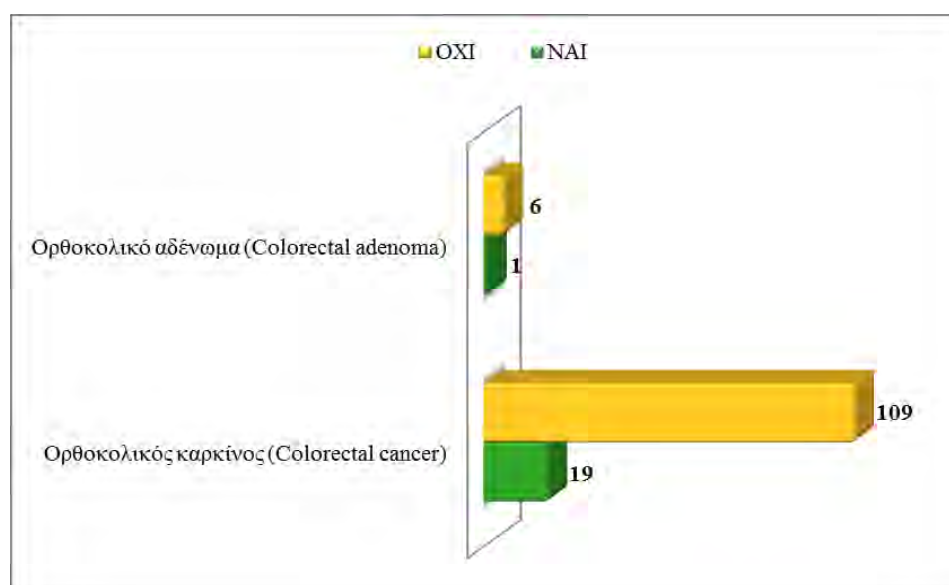
Εικόνα 3.34: Ταξινόμηση των άρθρων ανάλογα με το αν πραγματοποίησαν ή όχι έστω και μία ανάλυση για Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (Publication Bias), για τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας.

3.11. Ταξινόμηση άρθρων και μελετών ανάλογα με τις πληροφορίες για χαρακτηριστικά πληθυσμού

Από τα 129 άρθρα, τα 20 πραγματοποίησαν 78 συνολικά μελέτες, με βάση ορισμένα χαρακτηριστικά του πληθυσμού (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα) (Εικόνα 3.35). Τα άρθρα που μελέτησαν τον κίνδυνο εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου, διεξήγαγαν περισσότερες μελέτες, για συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού (με διαφορετικά χαρακτηριστικά), σε σύγκριση με τα άρθρα που μελέτησαν το ορθοκολικό αδένωμα (Εικόνα 3.36).



Εικόνα 3.35: Ταξινόμηση των άρθρων και των μελετών που πραγματοποιήθηκαν ανάλογα με χαρακτηριστικά του πληθυσμού.



Εικόνα 3.36: Ταξινόμηση των άρθρων ανάλογα με το αν πραγματοποιήσαν ή όχι έστω και μία μελέτη ανάλογα με χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

3.12. Γονίδια που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού αδενώματος και καρκίνου του κάθε τύπου ασθένειας

Στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 3.9), παρουσιάζεται ο αριθμός των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs) και των γονιδίων που μελετήθηκαν και παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με την εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου ή

αδενώματος συνολικά. Ειδικότερα, με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση βρέθηκαν 129 γονίδια για τον ορθοκολικό καρκίνο και 4 για το ορθοκολικό αδένωμα.

Πίνακας 3.9. Συνολικός αριθμός γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs) και γονιδίων που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας.

	Ορθοκολικό αδένωμα (Colorectal adenoma)	Ορθοκολικός καρκίνος (Colorectal cancer)	Συνολικά
Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs)	5	180	180
Γονίδια	4	129	129

Για ορισμένα γονίδια (σύνολο 5), από τα **129** συνολικά γονίδια που συσχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο, δεν καταγράφηκε συγκεκριμένο rs από την dbSNP, αλλά χρησιμοποιήθηκε η εμπειρική ονοματολογία που χρησιμοποιεί η βιβλιογραφία. 180 SNPs, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον ορθοκολικό καρκίνο, από τα οποία τα **151** SNPs ανήκουν σε **129** γονίδια, ενώ τα υπόλοιπα **29** SNPs δεν ανήκουν σε κάποιο συγκεκριμένο γονίδιο (μεσογονιδιακό, intergenic) (Εικόνα 3.37). Για κάποια γονίδια, βρέθηκαν περισσότερα από ένα SNP στατιστικά σημαντικά, για αυτό το λόγο τα 151 SNPs δεν αντιστοιχούν σε 151 γονίδια, αλλά σε 129 γονίδια. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε και στα αποτελέσματα για το ορθοκολικό αδένωμα. Όσον αφορά το ορθοκολικό αδένωμα, βρέθηκαν **5** SNPs στατιστικά σημαντικά, τα οποία ανήκουν σε **4** γονίδια. Δεν βρέθηκαν SNPs που δεν ανήκουν σε κάποιο συγκεκριμένο γονίδιο (Εικόνα 3.37).



Εικόνα 3.37: Στατιστικά σημαντικοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί (SNPs) και γονίδια, για κάθε φαινότυπο. Μαύρο: ο συνολικός αριθμός των γονιδίων που συσχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο, κόκκινο: ο αριθμός των SNPs που ανήκουν σε συγκεκριμένα γονίδια (στον αριθμό των γονιδίων με μαύρο χρώμα), γκρι: ο αριθμός των SNPs που δεν ανήκουν σε κάποιο γονίδιο (μεσογονιδιακό, intergenic).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση των SNPs και των γονιδίων, ανάλογα με την κατηγορία πληθυσμού, τόσο για το ορθοκολικό αδένωμα, όσο και για τον ορθοκολικό καρκίνο (Πίνακες 3.10-3.11), οι περισσότεροι γονιδιακοί πολυμορφισμοί και γονίδια που συσχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο, βρέθηκαν στους Λευκούς πληθυσμούς. Επίσης, καταχωρήθηκαν σε πίνακες (Πίνακες 3.12–3.13), οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί SNPs και τα γονίδια τα οποία παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον κάθε φαινότυπο (ανεξάρτητα από την κατηγορία πληθυσμού για την οποία μελετήθηκαν). Στους Πίνακες 3.15-3.16, καταχωρήθηκαν για κάθε φαινότυπο, τα αντίστοιχα αποτελέσματα για κάθε κατηγορία πληθυσμού (φυλή) ξεχωριστά.

Σε ορισμένα άρθρα διεξήχθησαν υπο-αναλύσεις, ανάλογα με τη συγκεκριμένη περιοχή εμφάνισης του αδενοκαρκινώματος στο παχύ έντερο, στο κόλον (colon), είτε στο ορθό (rectal). Από αυτές τις υπο-αναλύσεις, βρέθηκε 1 SNP (1 γονίδιο) που συσχετίζεται μόνο με τον Κολικό καρκίνο και 2 SNPs (1 γονίδιο) με τον καρκίνο του ορθού (Πίνακας 3.14). Στον Πίνακα 3.17, καταχωρήθηκαν τα αντίστοιχα αποτελέσματα για κάθε κατηγορία πληθυσμού (φυλή) ξεχωριστά, τόσο για τον Κολικό καρκίνο όσο και για τον Καρκίνο του ορθού. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (National Cancer Institute) αλλά και με τα Κέντρα Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention), ο

ορθοκολικός καρκίνος αναφέρεται στον καρκίνο που ξεκινά είτε στο κόλον είτε στο ορθό [1, 2]. Επομένως, τα 3 προαναφερθέντα SNPs, συμπεριλήφθηκαν και στον πίνακα που αφορά τον ορθοκολικό καρκίνο (Πίνακας 3.12), εφόσον τα γονίδια που αναφέρονται στον πίνακα αυτό, συσχετίζονται κι αυτά με τον Κολικό καρκίνο είτε με τον Καρκίνο του ορθού. Δεν διευκρινίζεται με ποιιά από τις δύο περιοχές του παχέος εντέρου συσχετίζονται τα γονίδια αυτά, επειδή στα περισσότερα άρθρα, δεν διεξήχθη υπο-ανάλυση ανάλογα με τη συγκεκριμένη περιοχή του παχέος εντέρου για να καθοριστεί η περιοχή εμφάνισης του καρκίνου. (Πίνακας 3.12).

Πίνακας 3.10. Συνολικός αριθμός γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs) και γονιδίων που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με το ορθοκολικό αδένωμα, για κάθε κατηγορία πληθυσμού ξεχωριστά.

	Γονίδια	Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs)
Mixed (Μικτοί)	2	2
Λευκοί (White)	3	4

Πίνακας 3.11. Συνολικός αριθμός γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs) και γονιδίων που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον ορθοκολικό καρκίνο, για κάθε κατηγορία πληθυσμού ξεχωριστά.

	Γονίδια	Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs)
Asian (Ασιάτες)	17	18
Black (Μαύροι)	5	10
Latin America (Λατίνοι Αμερικής)	2	2
Mixed (Μικτοί)	37	52
White (Λευκοί)	108	148

Πίνακας 3.12. Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs) και γονίδια (στα οποία ανήκουν τα SNPs) που σχετίζονται με την εμφάνιση του Ορθοκολικού καρκίνου (Colorectal cancer). Τα SNPs είναι καταχωρημένα σύμφωνα με την βάση δεδομένων SNP.

COLORECTAL CANCER					
GENE	SNPDB		GENE	SNPDB	
ACOT12	rs10371		CFTR	rs1800076	INTERGENIC
ADAMTS7	rs3825807		CHEK2	rs17879961	rs10441105
ADIPOQ	rs1501299		CHIT1	rs2297950	rs10749971
	rs1648707		COLCA1	rs12296076	rs10795668
AKAP9	rs6964587			rs3802842	rs11169552
ALDH2	rs671		COX15	rs2231687	rs11590577
AMPD1	rs17602729		CYP1A1	rs1048943	rs11632715
ANXA11	rs1049550		DCT	rs727299	rs12701937
AOAH	rs11976480		DHX36	rs9438	rs12957142
APC	rs1801155		DKK3	rs3206824	rs1321311
	rs459552		DNAH9	rs3744581	rs16892766
APE1	rs3136820		DNMT3B	rs1569686	rs16969681
ARSA	rs2071421		DTNBP1	rs17470454	rs1957636
ASCC3	rs240780		EGF	rs4444903	rs2488704
ASTL	rs1657502		EIF3H	rs16888522	rs2853668
ATM	rs1800056		EPHX1	rs2234922	rs355527
	rs1800057		ERCC2	rs1799793	rs4355419
B9D2	rs2241714		ETNPPL	rs1377210	rs4444235
BCL2A1	rs3826007		EXO1	rs1047840	rs4779584
BLMH	rs1050565		FCN1	rs2989734	rs4813802
BMP4	rs17563		FIGLA	rs7566476	rs5934683
BST1	rs2302465		FREM2	rs2496425	rs6038071
BTBD3	rs6033392		GOLGA5	rs17128572	rs6687758
C11orf53	rs11213809		GREM1	rs10318	rs6691170
CA6	rs2274333		GSTM1		rs7025295
CASP8	rs3834129		GSTP1	rs1695	rs7136702
CCAT2	rs10808556		GSTT1		rs719725
	rs6983267		HIF1AN	rs2295778	rs7857628
CCND1	rs17852153		HRAS1		rs961253
	rs603965		HS1BP3	rs3732149	ITGA3
CDC6	rs13706		HSD17B4	rs25640	rs2230392
CDH1	rs16260		ICAM5	rs2228615	ITGAE
	rs1862748		IFIH1	rs3747517	rs1716
	rs5030625		IL6	rs1800795	KCNK1
	rs9929218		INTERGENIC	rs10090154	rs2282428
					LAMA5
					rs4925386
					LIPC
					rs3829462
					LLGL2
					rs1671021
					LOC101930033
					rs10505477

Πίνακας 3.12. (συνέχεια)

COLORECTAL CANCER					
GENE	SNPDB		GENE	SNPDB	
LOC101930033	rs10808555		NQO1	rs1800566	VEGFA
	rs10956368		OGG1	rs1052133	rs699947
	rs7014346			rs17050550	rs833061
	rs7837328		OR5R1	rs7930678	WNK1
	rs7842552		PAK7	rs11700112	rs956868
LOC643308	rs1525461		POLD3	rs3824999	XPA
LOC729434	rs275454		POU2AF1	rs12799202	rs1800975
LRP2	rs4667591			rs4514461	XRCC1
MAML2	rs2164182		PPARG	rs1801282	rs25487
MBL2	rs1800450		PRUNE2	rs680775	XRCC2
MDM2	rs2279744		PSMB9	rs241419	
MED13L	rs7315438		PTGS2	rs20417	
MEP1B	rs616114		REV3L	rs3218599	
MFI2	rs17129219		RHPN2	rs10411210	
MIR196A2	rs11614913		SLC22A3	rs7758229	
MLH1	rs1800734		SLC2A11	rs4822442	
MMP1	rs1799750		SLC8A1	rs2373859	
MMP3	rs3025058		SMAD7	rs12953717	
MMP9	rs3918242			rs4464148	
MPP3	rs17742683			rs4939827	
MSRA	rs4841306		TERT	rs2736100	
MTHFD1	rs1950902		TGFB1	rs1800469	
MTHFR	rs1801131		TGFBR1	rs11466445	
	rs1801133			rs334354	
MTR	rs1805087		THBS1	rs17632786	
MTRR	rs1801394		TIGD6	rs4705403	
MUTYH	rs34612342		TLR1	rs5743611	
	rs36053993		TNF	rs1800629	
MYBPC1	rs3817552		TP53	rs1042522	
MYNN	rs10936599		TRERF1	rs2295275	
MYO18B	rs17704912		TS	rs34743033	
MYO3A	rs11014993		UGT1A7		
NAT2			UTP23	rs1133950	
NAV2	rs16937251		VDR	rs11568820	
NOD2	rs2066844			rs1544410	
	rs2066845			rs7975232	

Πίνακας 3.13. Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs) και γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση του Ορθοκολικού αδενώματος (Colorectal adenoma).

COLORECTAL ADENOMA	
GENE	SNPDB
CCAT2	rs6983267
LOC101930033	rs10808555
	rs7837328
MTHFR	rs1801133
NQO1	rs1800566

Πίνακας 3.14. Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs) και που σχετίζονται μόνο με την εμφάνιση του κάθε τύπου της ασθένειας, Κολικού καρκίνου (Colon cancer) και Καρκίνου του ορθού (Rectal cancer).

COLON CANCER		RECTAL CANCER	
GENE	SNPDB	GENE	SNPDB
SLC22A3	rs7758229	BMP4	rs17563
		INTERGENIC	rs355527

Πίνακας 3.15. Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs) και γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση του Ορθοκολικού καρκίνου (Colorectal cancer), για κάθε κατηγορία πληθυσμού ξεχωριστά.

COLORECTAL CANCER							
RACE	GENE	SNPDB		RACE	GENE	SNPDB	
Asian	ALDH2	rs671		Mixed	C11orf53	rs11213809	
	CCAT2	rs6983267			CASP8	rs3834129	
	CDH1	rs5030625			CCAT2	rs6983267	
	COLCA1	rs3802842			CCND1	rs603965	
	CYP1A1	rs1048943			CDH1	rs16260	
	DNMT3B	rs1569686			COLCA1	rs3802842	
	ERCC2	rs1799793			CYP1A1	rs1048943	
	GSTT1				EGF	rs4444903	
	INTERGENIC	rs961253			EPHX1	rs2234922	
	LOC101930033	rs7837328			GSTM1		
	MDM2	rs2279744			GSTP1	rs1695	
	MIR196A2	rs11614913			GSTT1		
	MTHFR	rs1801131			IL6	rs1800795	
		rs1801133			INTERGENIC	rs10749971	
	PTGS2	rs20417				rs1321311	
	SLC22A3	rs7758229				rs16892766	
	SMAD7	rs4939827				rs4444235	
	TGFB1	rs1800469				rs4779584	
	XRCC1	rs25487				rs5934683	
							rs961253
Black	CCAT2	rs6983267			LOC101930033	rs10505477	
	COLCA1	rs3802842				rs10808555	
	GREM1	rs10318				rs10956368	
	INTERGENIC	rs10795668				rs7014346	
		rs961253				rs7842552	
		rs355527					
	LOC101930033	rs10505477			MIR196A2	rs11614913	
		rs7014346			MLH1	rs1800734	
	MTHFR	rs1801131			MMP1	rs1799750	
		rs1801133			MMP9	rs3918242	
					MTHFR	rs1801131	
						rs1801133	
Latin America	MTHFR	rs1801131			MTRR	rs1801394	
	MTRR	rs1801394			MUTYH	rs34612342	
						rs36053993	
Mixed	ADIPOQ	rs1501299			NAT2		
	APE1	rs3136820			NQO1	rs1800566	

Πίνακας 3.15. (συνέχεια)

COLORECTAL CANCER						
RACE	GENE	SNPDB		RACE	GENE	SNPDB
Mixed	POLD3	rs3824999		White	BST1	rs2302465
	POU2AF1	rs12799202			BTBD3	rs6033392
		rs4514461			CA6	rs2274333
	PPARG	rs1801282			CCAT2	rs10808556
	SMAD7	rs12953717				rs6983267
		rs4939827			CCND1	rs17852153
	TGFB1	rs1800469				rs603965
	TGFBR1	rs334354			CDC6	rs13706
	TP53	rs1042522			CDH1	rs16260
	TS	rs34743033				rs1862748
	UGT1A7					rs9929218
	VDR	rs11568820			CFTR	rs1800076
		rs1544410			CHEK2	rs17879961
		rs7975232			CHIT1	rs2297950
	VEGFA	rs2010963			COLCA1	rs12296076
		rs699947				rs3802842
		rs833061			COX15	rs2231687
	XRCC1	rs25487			CYP1A1	rs1048943
					DCT	rs727299
White	ACOT12	rs10371			DHX36	rs9438
	ADAMTS7	rs3825807			DKK3	rs3206824
	ADIPOQ	rs1648707			DNAH9	rs3744581
	AKAP9	rs6964587			DTNBP1	rs17470454
	AMPD1	rs17602729			EIF3H	rs16888522
	ANXA11	rs1049550			ETNPPL	rs1377210
	AOAH	rs11976480			EXO1	rs1047840
	APC	rs1801155			FCN1	rs2989734
		rs459552			FIGLA	rs7566476
	ARSA	rs2071421			FREM2	rs2496425
	ASCC3	rs240780			GOLGA5	rs17128572
	ASTL	rs1657502			GSTM1	
	ATM	rs1800056			GSTT1	
		rs1800057			HIF1AN	rs2295778
	B9D2	rs2241714			HRAS1	
	BCL2A1	rs3826007			HS1BP3	rs3732149
	BLMH	rs1050565			HSD17B4	rs25640
	BMP4	rs17563			ICAM5	rs2228615

Πίνακας 3.15. (συνέχεια)

COLORECTAL CANCER						
RACE	GENE	SNPDB		RACE	GENE	SNPDB
White	IFIH1	rs3747517		White	LOC729434	rs275454
	IL6	rs1800795			LRP2	rs4667591
	INTERGENIC	rs10090154			MAML2	rs2164182
		rs10441105			MBL2	rs1800450
		rs10749971			MED13L	rs7315438
		rs10795668			MEP1B	rs616114
		rs11169552			MFI2	rs17129219
		rs11590577			MLH1	rs1800734
		rs11632715			MMP3	rs3025058
		rs12701937			MPP3	rs17742683
		rs12957142			MSRA	rs4841306
		rs16892766			MTHFD1	rs1950902
		rs16969681			MTHFR	rs1801131
		rs1957636				rs1801133
		rs2488704			MTR	rs1805087
		rs2853668			MTRR	rs1801394
		rs4355419			MUTYH	rs34612342
		rs4444235				rs36053993
		rs4779584			MYBPC1	rs3817552
		rs4813802			MYNN	rs10936599
		rs6038071			MYO18B	rs17704912
		rs6687758			MYO3A	rs11014993
		rs6691170			NAT2	
		rs7025295			NAV2	rs16937251
		rs7136702			NOD2	rs2066844
		rs719725				rs2066845
		rs7857628				rs5743293
		rs961253			NQO1	rs1800566
	ITGA3	rs2230392			OGG1	rs1052133
	ITGAE	rs1716				rs17050550
	KCNK1	rs2282428			OR5R1	rs7930678
	LAMA5	rs4925386			PAK7	rs11700112
	LIPC	rs3829462			PRUNE2	rs680775
	LLGL2	rs1671021			PSMB9	rs241419
	LOC101930033	rs10505477			REV3L	rs3218599
		rs7014346			RHPN2	rs10411210
		rs7837328			SLC2A11	rs4822442
	LOC643308	rs1525461			SLC8A1	rs2373859

Πίνακας 3.15. (συνέχεια)

COLORECTAL CANCER		
RACE	GENE	SNPDB
White	SMAD7	rs12953717
		rs4464148
		rs4939827
	TERT	rs2736100
	TGFB1	rs1800469
	TGFB1	rs11466445
		rs334354
	THBS1	rs17632786
	TIGD6	rs4705403
	TLR1	rs5743611
	TNF	rs1800629
	TRERF1	rs2295275
	TS	rs34743033
	UTP23	rs1133950
	VDR	rs1544410
	VEGFA	rs699947
	WNK1	rs956868
	XPA	rs1800975
	XRCC1	rs25487
	XRCC2	rs3218499

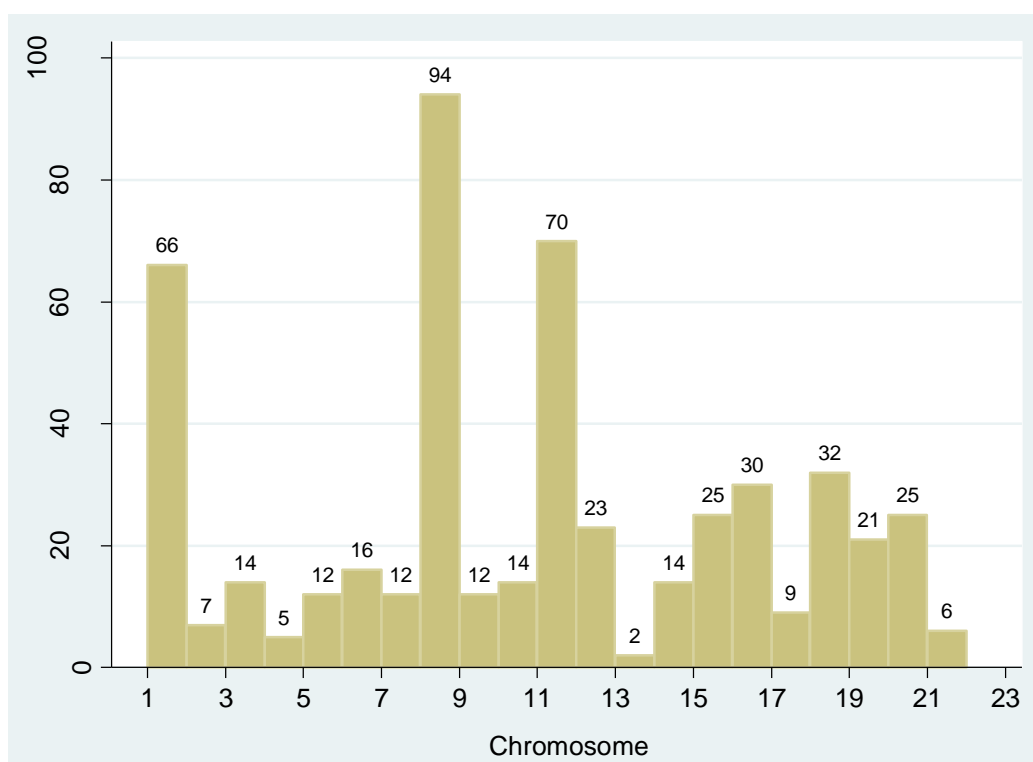
Πίνακας 3.16. Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs) και γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση του Ορθοκολικού αδενώματος (Colorectal adenoma), για κάθε κατηγορία πληθυσμού ξεχωριστά.

COLORECTAL ADENOMA		
RACE	GENE	SNPDB
Mixed	MTHFR	rs1801133
	CCAT2	rs6983267
White	CCAT2	rs6983267
	LOC101930033	rs10808555
		rs7837328
	NQO1	rs1800566

Πίνακας 3.17. Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί (SNPs) και γονίδια που σχετίζονται μόνο με την εμφάνιση του κάθε τύπου της ασθένειας, του Κολικού καρκίνου (Colon cancer) και του Καρκίνου του ορθού (Rectal cancer), για κάθε κατηγορία πληθυσμού.

COLON CANCER			RECTAL CANCER		
RACE	GENE	SNPDB	RACE	GENE	SNPDB
Asian	SLC22A3	rs7758229	Black	INTERGENIC	rs355527
			White	BMP4	rs17563

Από το ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των χρωμοσωμάτων των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs), βρέθηκε ότι, ανεξάρτητα του φαινοτύπου, οι περισσότεροι πολυμορφισμοί βρίσκονταν στα χρωμοσώματα 1, 8 και 11 (Εικόνα 3.38).



Εικόνα 3.38: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των πολυμορφισμών σε χρωμοσώματα που διερευνήθηκαν από όλες τις μελέτες.

3.13. Γονίδια που συσχετίζονται με την εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου

Με την χρήση του εργαλείου bioCompendium [76], παρουσιάζονται οι μοριακές λειτουργίες και τα βιολογικά μονοπάτια, στα οποία εμπλέκονται τα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου (ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού), (Πίνακας 3.18 και 3.19). Επιπλέον, με τη βοήθεια αυτού του εργαλείου, παρουσιάζονται και οι αλληλεπιδράσεις που υπάρχουν μεταξύ των πρωτεϊνών αυτών των γονιδίων (Εικόνες 3.39 και 3.40).

3.13.1. Μοριακές λειτουργίες

Με βάση το bioCompendium, δόθηκαν πληροφορίες για τα 122 γονίδια από τα 129 συνολικά που βρέθηκαν ότι σχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο. Τα 78 από τα 122 γονίδια αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες (protein binding), ενώ 68 γονίδια έχουν καταλυτική δράση (catalytic activity) και 38 είναι υδρολάσες (hydrolase activity) (Πίνακας 3.18).

Πίνακας 3.18. Αριθμός των γονιδίων που σχετίζονται με την κάθε μοριακή λειτουργία.

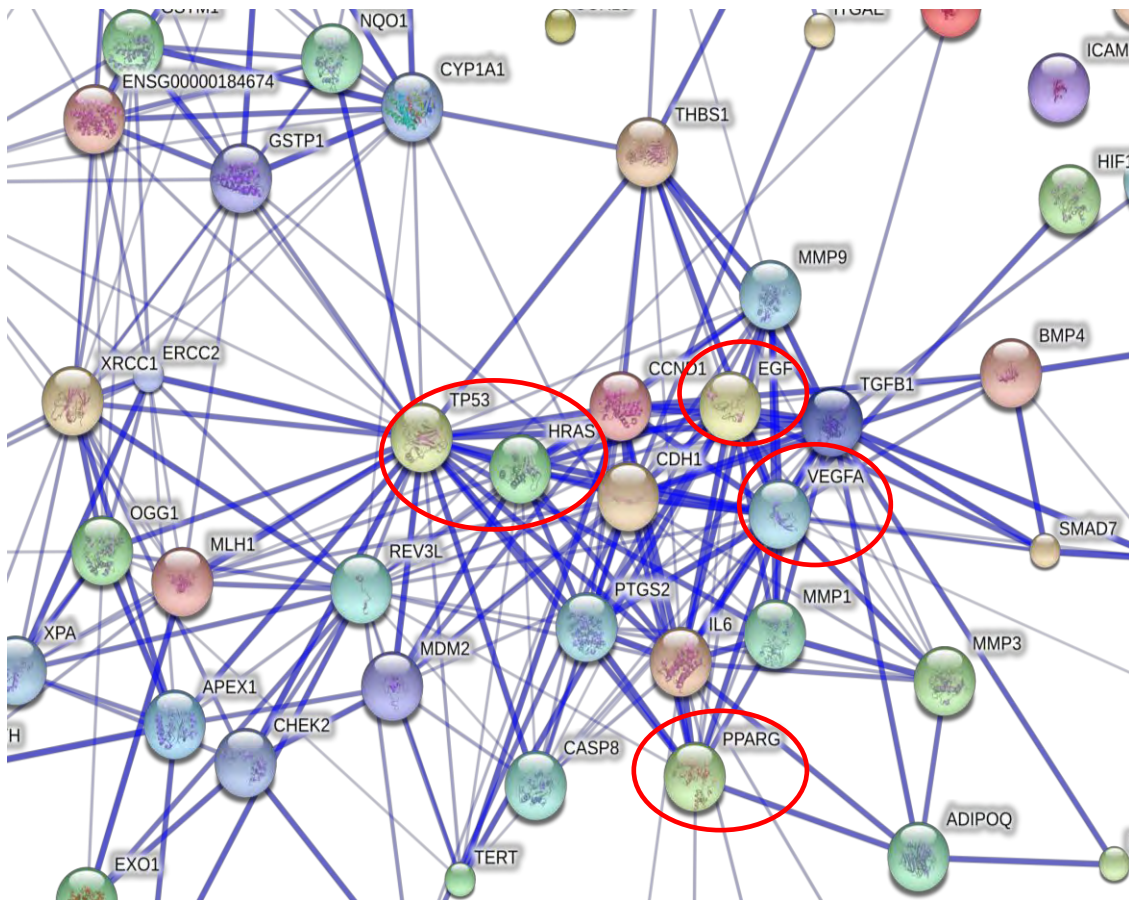
	Number of genes
protein binding	78
catalytic activity	68
hydrolase activity	38
pattern binding	6
hydrolase activity hydrolyzing N-glycosyl compounds	4
carbon-oxygen lyase activity	4
transferase activity transferring alkyl or aryl (other than methyl) groups	4
lipoprotein lipase activity	2

3.13.2. Πληροφορίες βιοχημικών μονοπατιών (Pathway informations)

Με βάση το bioCompendium, παρατηρήθηκε ότι ανάμεσα στα γονίδια που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον ορθοκολικό καρκίνο, υπάρχουν αρκετά γονίδια τα οποία ελέγχουν τον μεταβολισμό των ξενοβιοτικών ουσιών μέσω του κυτοχρώματος P450 (Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450). Επιπλέον υπάρχουν γονίδια που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση των κυτταροκίνων με τους υποδοχείς τους (Cytokine-cytokine receptor interaction), στις εστιακές συμφύσεις (συμφύσεις μήτρας-κυττάρων, Focal adhesion) καθώς και στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Bladder cancer) (Πίνακας 3.19).

Πίνακας 3.19. Ταξινόμηση των γονιδίων ανάλογα με τη βιολογική διεργασία στην οποία εμπλέκονται.

KEGG Pathway ID	hsa05219	hsa04510	hsa04060	hsa04110	hsa00980	hsa04010	hsa04115	hsa04350	hsa05210
KEGG Pathway Name	Bladder cancer	Focal adhesion	Cytokine-cytokine receptor interaction	Cell cycle	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	MAPK signaling pathway	p53 signaling pathway	TGF-beta signaling pathway	Colorectal cancer
Gene Name	CCND1	CCND1	BMP4	CCND1	CYP1A1	EGF	CASP8	BMP4	CCND1
	CDH1	EGF	EGF	CDC6	EPHX1	HRAS	CCND1	SMAD7	MLH1
	EGF	HRAS	IL6	CHEK2	GSTM1	TGFB1	CHEK2	TGFB1	TGFB1
	HRAS	ITGA3	TGFB1	MDM2	GSTP1	TGFBR1	MDM2	TGFBR1	TGFBR1
	MDM2	LAMA5	TGFBR1	TGFB1	GSTT1	TNF	THBS1	THBS1	TP53
	MMP1	PAK7	TNF	TP53	UGT1A7	TP53	TP53	TNF	
	MMP9	THBS1	VEGFA						
	THBS1	VEGFA							
	TP53								
	VEGFA								



Εικόνα 3.39.A: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών (Μεγέθυνση της Εικόνας 3.39).

Παρατηρώντας την Εικόνα 3.39.A, υπάρχουν 5 γονίδια, με τα οποία αλληλεπιδρούν σε μεγάλο βαθμό, τα περισσότερα γονίδια:

- 1) **TP53** (tumor protein p53): Είναι ένα από τα πρώτα ογκοκατασταλτικά γονίδια που βρέθηκαν. Η σπουδαιότητα του γονιδίου αυτού, όχι μόνο για τον Ορθοκολικό καρκίνο αλλά και για άλλα αδενοκαρκινώματα, επισημάνθηκε μέσα από πολλές εργαστηριακές μελέτες. Σε περίπτωση μεγάλης βλάβης στο DNA ενός κυττάρου (η οποία είναι δύσκολο να αποκατασταθεί από τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA), το γονίδιο TP53 είναι υπεύθυνο για την καταστροφή του κυττάρου αυτού μέσω κυτταρικής απόπτωσης. Έτσι, καταστέλλεται ο πολλαπλασιασμός του κυττάρου που υπέστη βλάβη στο γονιδιώμά του. Αν το γονίδιο δε δουλεύει με ικανοποιητικούς ρυθμούς, τότε τα κύτταρα τα οποία έπαθαν τη μεγάλη βλάβη του DNA, εξακολουθούν να αναπτύσσονται, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση του

καρκίνου. Το γονίδιο TP53 παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία του γονιδιώματος όλων των κυττάρων, εμποδίζει την, πέραν του φυσιολογικού, ανάπτυξη ενός ιστού, εμποδίζουν τη μετάσταση, αλλά σε περίπτωση απώλειας αυτού του γονιδίου, αυξάνονται τα βλαστικά κύτταρα στον καρκίνο [207].

- 2) **HRAS** (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog): Το ογκογονίδιο αυτό είναι μέλος της οικογένειας των γονιδίων RAS (NRAS, KRAS). Οι μεταλλάξεις των γονιδίων RAS, αποτελούν την πιο συχνή γενετική μεταβολή που παρατηρείται στην καρκινογένεση. Η ενεργοποίηση των ογκογονιδίων αυτών, συμβάλλει στην εμφάνιση της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις του ογκογονιδίου KRAS γίνονται μετά την ολοκλήρωση των μεταλλάξεων και των απενεργοποιήσεων ογκοκατασταλτικών γονιδίων [208].
- 3) **EGF** (Epidermal Growth Factor): Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας. Είναι ο προσδέτης του EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Το EGFR είναι ένα από τα πιο γνωστά ογκογονίδια όσον αφορά τους Υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων. Αποτελεί τον πρώτο υποδοχέα αυξητικού παράγοντα που προτάθηκε ως στόχος αντικαρκινικής θεραπείας με αναστολείς του EGFR [207].
- 4) **VEGF-A** (vascular endothelial growth factor A): Η οικογένεια των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (vascular endothelial growth factors), συμβάλλουν σημαντικά στη διαδικασία της αγγειογένεσης. Η δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων, έχει καθοριστική σημασία στην ανάπτυξη και τη μετάσταση των νεοπλασμάτων. Ο VEGF-A θεωρείται ως μόριο-κλειδί στον έλεγχο της αγγειογένεσης στον καρκίνο, καθώς ενεργοποιεί τον υποδοχέα VEGFR-2, τα ενδοθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και η αγγειακή διαπερατότητα αυξάνεται. Έτσι αιματώνεται και αυξάνεται ο όγκος. Η υπερέκφραση του VEGF, έχει συσχετισθεί με τη εξέλιξη διαφόρων ειδών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του ορθοκολικού καρκίνου [209].
- 5) **PPAR-γ** (PPAR-G, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma)): Είναι πυρηνικός ορμονικός υποδοχέας και λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας, ανήκει δε στην οικογένεια των ενεργοποιημένων υποδοχέων πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPARs). Εμπλέκεται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και στη διαδικασία της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων. Ο πυρηνικός υποδοχέας PPAR-γ αποτελεί έναν μοριακό παράγοντα-κλειδί όσον αφορά την καρκινογένεση του παχέος

εντέρου, καθώς έχει παρατηρηθεί υψηλή έκφραση του PPAR- γ στον όγκο του παχέος εντέρου [210, 211].

Είναι σημαντικό ότι με τη μέθοδο που ακολουθήσαμε στην παρούσα πτυχιακή εργασία, βρήκαμε γονίδια πολύ γνωστά ως υπεύθυνα για την καρκινογένεση γενικότερα ή ειδικά για αυτήν του παχέος εντέρου, γεγονός που επιβεβαιώνει την αξιοπιστία της ερευνητικής μεθόδου που εφαρμόσαμε.

3.14. Μαθηματικό μοντέλο

Στην παρούσα εργασία, κατασκευάστηκε ένα χρήσιμο και αξιόπιστο εργαλείο (με τη χρήση του STATA/SE), το οποίο συμβάλλει στην πρόβλεψη του κακοήθους νεοπλασματος του παχέος εντέρου. Συγκεκριμένα, ανάλογα με το γονιδίωμα ενός ατόμου και την κατηγορία πληθυσμού που ανήκει, υπολογίζεται η πιθανότητα και κατ'έκταση ο κίνδυνος να εμφανίσει τη συγκεκριμένη ασθένεια.

Στους ακόλουθους πίνακα (Πίνακες 3.20-3.21), υπολογίστηκε η πιθανότητα (OR_c) αλλά και ο συνολικός κίνδυνος (RR_c) ενός ανθρώπου, που φέρει όλα τα γονίδια που συσχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο της ασθένειας, για κάθε κατηγορία πληθυσμού ξεχωριστά, (Πίνακας 3.11 και 3.15), να εμφανίσει τη νόσο. Επιπλέον, στους Πίνακες 3.20-3.21, υπολογίστηκε και η συνολική συχνότητα των αλληλόμορφων κινδύνου (RAF_c), όλων των γονιδίων που σχετίζονται με τον κάθε φαινότυπο, για κάθε κατηγορία πληθυσμού ξεχωριστά. Το RAF_c εκφράζει το ποσοστό εμφάνισης συγκεκριμένου αριθμού γονιδίων (του συνολικού) στην κάθε κατηγορία πληθυσμού. Ουσιαστικά, με τον υπολογισμό της σύνθετης συχνότητας αλληλόμορφων κινδύνου, εκτιμάται ο αριθμός των ατόμων, συγκεκριμένης εθνικότητας, οι οποίοι θα έχουν τον συνδυασμό K γονιδίων (όλα τα γονίδια που συσχετίζονται με το νεόπλασμα).

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου, σε έναν άνθρωπο που έχει όλα τα γονίδια που σχετίζονται με την ασθένεια, παρατηρήθηκε στους Λευκούς πληθυσμούς (Πίνακας 3.21). Ωστόσο, η πιθανότητα να έχει ένας άνθρωπος και τα 108 γονίδια με τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς κινδύνου, είναι πάρα πολύ μικρή (μηδαμινή), $RAF_c = 5.110 \times 10^{-55}$. Είναι σχεδόν απίθανο να βρεθούν και τα 108 γονίδια (με τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς) μαζί στο ίδιο

γονιδίωμα ενός ανθρώπου. Το ίδιο φαινόμενο σχετικά με το RAF_c , παρατηρήθηκε και στους άλλους πληθυσμούς. Επίσης, λόγω του πολύ μικρού επιπολασμού της νόσου στον πληθυσμό ($risk_0=0.05=5\%$), η τιμή 20 του RR_c , στους Λευκούς πληθυσμούς, αντιστοιχεί στο 100% του συνολικού κινδύνου. Αυτό σημαίνει ότι ο άνθρωπος που έχει και τα 108 αυτά γονίδια (απίθανο να συμβεί), θα εμφανίσει σίγουρα Ορθοκολικό καρκίνο (100%).

Πίνακας 3.20. Υπολογισμός του κινδύνου του ατόμου και συνολική εικόνα του πληθυσμού για την εμφάνιση Ορθοκολικού αδενώματος, σε διαφορετικές κατηγορίες πληθυσμού.

	Γονίδια	OR_c^*	RR_c^*	RAF_c^*
Mixed (Μικτοί)	2	1.78	1.72	0.286
White (Λευκοί)	3	1.80	1.73	0.041

Πίνακας 3.21. Υπολογισμός του κινδύνου του ατόμου και συνολική εικόνα του πληθυσμού για την εμφάνιση Ορθοκολικού καρκίνου, σε διαφορετικές κατηγορίες πληθυσμού.

	Γονίδια	OR_c^*	RR_c^*	RAF_c^*
Asian (Ασιάτες)	17	2200.8	19.83	1.92×10^{-11}
Black (Μαύροι)	5	11.1	7.37	0.002
Latin America (Λατίνοι Αμερικής)	2	2.0	1.86	0.387
Mixed (Μικτοί)	37	37113.7	19.99	1.608×10^{-16}
White (Λευκοί)	108	6.0×10^{17}	20.00	5.110×10^{-55}

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία, επιχειρήθηκε επισκόπηση, συλλογή και ανάλυση των δεδομένων που σχετίζονται τόσο με τον ορθοκολικό καρκίνο όσο και με το ορθοκολικό αδένωμα. Επιπλέον, δημιουργήθηκε μία βάση δεδομένων, η οποία περιλαμβάνει αξιόπιστες μελέτες γενετικής συσχέτισης που αφορούν γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) που εμπλέκονται στην εμφάνιση των δύο παραπάνω φαινοτύπων.

Για τη διεξαγωγή της συστηματικής ανασκόπησης, περιλήφθησαν 183 άρθρα, από τα οποία χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα 129 για την περαιτέρω ανάλυση καθώς μόνο αυτά έδιναν στατιστικά σημαντικές γενετικές συσχετίσεις. Αναμενόμενο γεγονός, εφόσον οι περισσότεροι ερευνητές και κατ'επέκταση τα περισσότερα περιοδικά, δημοσιεύουν πιο συχνά μελέτες που έχουν θετικά αποτελέσματα και λιγότερο συχνά μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα. Αυτός είναι άλλωστε και ένας λόγος στον οποίο οφείλεται η πιθανή ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων στη συγκεκριμένη μελέτη (3861246 ασθενείς και 4283585 υγιείς (μάρτυρες) για τον ορθοκολικό καρκίνο και 56220 ασθενείς και 61003 υγιείς (μάρτυρες) για το ορθοκολικό αδένωμα), ήταν πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των συμμετεχόντων της κάθε επιμέρους μελέτης, που συμπεριλήφθηκε στην εργασία (Πίνακας 3.2, Πίνακας 3.3). Επομένως, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι πιο ασφαλή, μεγαλύτερης ισχύος και έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών που χρησιμοποιήθηκαν.

Τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν συνδυαστεί για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος έχουν μεγάλη ακρίβεια και εγκυρότητα, καθώς οι επιμέρους μελέτες (της κάθε μελέτης) ήταν αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους. Για αυτό το λόγο, στις περισσότερες μελέτες (για κάθε φαινότυπο της ασθένειας), εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερής επίδρασης που σημαίνει ότι οι οποιεσδήποτε διαφορές μεταξύ των επιμέρους μελετών οφείλονται μόνο στην τύχη, (Εικόνα 3.4, Εικόνα 3.27.2). Επιπλέον, τα περισσότερα αποτελέσματα όλων των μελετών, ήταν στατιστικά σημαντικά ακόμη και σε επίπεδο $p\text{-value} < 0.01$ (Εικόνες 3.22-3.23). Αυτό καθιστά τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης ακόμη πιο αξιόπιστα, με μεγαλύτερη ακρίβεια αλλά και εγκυρότητα.

Το μοντέλο κληρονομικότητας που κυριάρχησε στις περισσότερες αναλύσεις (ανεξάρτητα από το φαινότυπο της ασθένειας), ήταν το Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (Εικόνα 3.7), ενώ σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία των τιμών των Odds Ratio (Πίνακας 3.7), το Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας είχε το μεγαλύτερο μέσο όρο τιμών OR. Επομένως, τα άτομα που είναι ομόζυγα ως προς το υπολειπόμενο αλληλόμορφο, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν την ασθένεια, σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είναι ομόζυγα ως προς το υπολειπόμενο αλληλόμορφο.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, οι περισσότερες μελέτες επικεντρώθηκαν στη μελέτη του ορθοκολικού καρκίνου, κυρίως στους Λευκούς πληθυσμούς (Εικόνα 3.28, Εικόνα 3.29). Επίσης, περισσότεροι γονιδιακοί πολυμορφισμοί (SNPs), παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με την εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου, κυρίως στους Λευκούς πληθυσμούς (Πίνακας 3.11). Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι, οι περισσότεροι ερευνητές και κατ'επέκταση οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι Λευκοί.

Κάνοντας χρήση του εργαλείου bioCompendium, θελήσαμε να διερευνήσουμε περισσότερες πτυχές των γονιδίων που παρουσίασαν γενετική συσχέτιση με τον ορθοκολικό καρκίνο. Έτσι λοιπόν βρήκαμε ότι οι περισσότερες πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με άλλες ενώ σημαντικό ποσοστό έχει καταλυτική δραστηριότητα και μάλιστα υδρολάσης. Σημαντικό εύρημα είναι και το γεγονός ότι έξι γονίδια εμπλέκονται στον μεταβολισμό των ξενοβιοτικών ουσιών. Αυτό σημαίνει ότι για τον καρκίνο του παχέος εντέρου υπάρχει γενετική προδιάθεση από γονίδια που αποτελεσματικά μεταβολίζουν δυνητικά επικίνδυνες ουσίες που εισχωρούν στο πεπτικό μας σύστημα. Επίσης, το γεγονός ότι ανιχνεύτηκαν γονίδια ήδη αναγνωρισμένα ως υπεύθυνα για τον ορθοκολικό καρκίνο, επιβεβαιώνει από τη μία την ορθότητα και αξία της μεθόδου μας, ενώ από την άλλη υποδηλώνει την πιθανότητα ύπαρξης πολλών γονιδίων που ακόμα δεν έχουν αναγνωριστεί ως υπεύθυνα. Παράλληλα, το ότι πολλές από τις πρωτεΐνες δεν φαίνεται (μέσω του bioCompendium) να αλληλεπιδρούν, πιθανόν να σημαίνει ότι δεν έχουν ακόμα διερευνηθεί τέτοιου είδους αλληλεπιδράσεις (gene-gene interaction/epistasis). Επιπλέον επικύρωση της μεθόδου μας παρέχει το γεγονός ότι με πολλαπλούς τρόπους βρέθηκαν ως υπεύθυνα ορθοκολικού καρκίνου γονίδια γνωστά από χρόνια ως υπεύθυνα καρκινογένεσης.

Σύμφωνα με το μαθηματικό μοντέλο που κατασκευάστηκε στην παρούσα εργασία, η πιθανότητα να έχει ένας άνθρωπος (που ανήκει στους Λευκούς), όλα τα γονίδια που συσχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο, είναι πάρα πολύ μικρή (μηδαμινή), $RAF_c = 5.110 \times 10^{-55}$. Επιπλέον, ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης του Ορθοκολικού καρκίνου, σε έναν άνθρωπο που έχει όλα τα γονίδια που σχετίζονται με την ασθένεια, παρατηρήθηκε στους Λευκούς πληθυσμούς (Πίνακας 3.21). Αυτό ήταν αναμενόμενο εφόσον υπήρξαν περισσότεροι γονιδιακοί πολυμορφισμοί (SNPs), που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον Ορθοκολικό καρκίνο, στους Λευκούς.

Η ιδιαιτερότητα αυτής της εργασίας έγκειται στο γεγονός ότι, το μαθηματικό μοντέλο που κατασκευάστηκε, σε συνδυασμό με την βάση δεδομένων μεγάλης ισχύος, που δημιουργήθηκε, θα αποτελέσουν ένα ισχυρό και πιο ασφαλές εργαλείο για την εκτέλεση γενετικών διαγνωστικών εξετάσεων. Με την χρήση του μοντέλου αυτού προτείνεται η εξέταση μεγαλύτερου αριθμού γονιδιακών πολυμορφισμών για την έγκαιρη διάγνωση της εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου, σε αντίθεση με τις ήδη υπάρχουσες εταιρείες στις οποίες διερευνάται μόνο ένας μικρός αριθμός γονιδίων και άρα δίνουν πρόβλεψη με μειωμένη ακρίβεια (Κεφάλαιο 1.2, σελίδες 13,14). Συγκεκριμένα, στην παρούσα εργασία βρέθηκαν 37 γονίδια που συσχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο, από μελέτες που αναφέρονταν σε Μικτούς πληθυσμούς (διαφορετικές κατηγορίες πληθυσμού μαζί) και 108 γονίδια για τους Λευκούς πληθυσμούς. Για παράδειγμα, η εταιρεία City of Hope (που εξετάζει τα περισσότερα γονίδια (Πίνακας 1.2)), διερευνά μόνο 15 γονίδια για τον κίνδυνο εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου, ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει με σκοπό τη διερεύνηση και αξιολόγηση των εταιρειών αυτών, δεν προσφέρονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες, ενώ συχνά εντοπίζονται και ανακρίβειες στις πληροφορίες που παρέχονται [212, 213]. Επιπλέον, διερευνάται ένας μικρός αριθμός γονιδίων που συσχετίζονται όντως με τη νόσο, σε αντίθεση με το πλήθος των μελετούμενων γονιδίων που δεν σχετίζονται. Αυτό ίσως να οφείλεται στην ανάπτυξη του «γενετικού» εμπορίου και κατ'επέκταση στην διακίνηση των γενετικών tests χωρίς επιστημονική επιβεβαίωση και αυστηρούς ελέγχους, με αποτέλεσμα οι προσφερόμενες πληροφορίες να είναι ανακριβείς και μη αξιοποιήσιμες [214, 215].

Στη σύγχρονη εποχή, ο ορθοκολικός καρκίνος και πιο συγκεκριμένα η πρόληψη και η διάγνωση αυτής της νόσου, απασχολεί την Γαστρεντερολογική κοινότητα περισσότερο από οποιοδήποτε άλλη ασθένεια [53], για αυτό και η παρούσα εργασία θα αποτελέσει ένα σημαντικό εγχειρίδιο όχι μόνο για την Γαστρεντερολογική κοινότητα αλλά και γενικότερα για τον τομέα της Ιατρικής.

Στην παρούσα εργασία, με την αξιόπιστη συλλογή και αξιολόγηση όλων των βιοϊατρικών δεδομένων που αφορούν τον καρκίνο του παχέος εντέρου, έχει ανευρεθεί ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων που έχουν γενετική συσχέτιση με την εν λόγω ασθένεια, επομένως υπάρχει πιο αποτελεσματική και πιο ισχυρή διάγνωση και πρόγνωση της εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Λόγω της μεγάλης επίπτωσης της, η συγκεκριμένη νόσος αποτελεί ιδανική περίπτωση νόσου για εφαρμογή προγραμμάτων επίβλεψης και διερεύνησης μεθόδων υπολογισμού γενετικής προδιάθεσης στον πληθυσμό [53]. Επομένως το μαθηματικό αυτό μοντέλο αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την Ιατρική επιστήμη, για μία πιο ασφαλή, ισχυρή και αξιόπιστη ανάλυση, για την πρόβλεψη του Ορθοκολικού καρκίνου.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Basic Information About Colorectal Cancer*,. Available from: http://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/index.htm.
2. National Cancer Institute. *Tests to Detect Colorectal Cancer and Polyps*. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/colorectal-screening>.
3. Weitz, J., et al., *Colorectal cancer*. Lancet, 2005. 365(9454): p. 153-65.
4. Barrett, K.E., *Gastrointestinal Physiology*. Chapter 5: Water and Electrolyte Absorption and Secretion, Copyright © 2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
5. Χριστοδούλου, Χ. and Μ. Χατζηνεοφύτου, *Ετεροτροφική Διατροφή*, in *Βιολογία Γ' Ενιαίου Λυκείου*. 2007. p. 135-54.
6. *Μεγάλη Ελληνική Εγκυκλοπαίδεια*. Vol. 1Α. Αθήνα: Φοίνιξ. 207-8.
7. American Cancer Society, *Colorectal Cancer Facts & Figures 2011-2013*. 2011: Atlanta, Ga: American Cancer Society.
8. Βλαχοπούλου, Σ. *Ιατρικά Θέματα*. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ; Available from: http://www.imlarisis.gr/index.php?dispatch=categories.view&category_id=755.
9. *Histology Images, Digestive System*. Available from: www.histol.chuvashia.com/atlas-en/digestive-02-en.htm.
10. McPhee, S. and Χ. Μουτσόπουλος, *Παθολογική Φυσιολογία*. 2th ed. 2000: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
11. World Health Organization, *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th ed. 1992, Geneva.
12. Γ.Νικολακάκη, Α., *Η επίδραση των μακροθρεπτικών συστατικών στον καρκίνο του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου*, in *Διατροφή και Διαιτολογία*. 2013, Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης.
13. Liang, J.J., S. Alrawi, and D. Tan, *Nomenclature, molecular genetics and clinical significance of the precursor lesions in the serrated polyp pathway of colorectal carcinoma*. Int J Clin Exp Pathol, 2008. 1(4): p. 317-24.
14. Λαδάς, Δ.Σ. *Καρκίνος & πολύποδες παχέος εντέρου. Πρόληψη και θεραπεία*. 2013; Available from: <http://ladas.pblogs.gr/karkinos-polypodes-paheos-enteroy-prolhps-h-kai-therapeia.html>.

15. Winawer, S.J., et al., *Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup.* N Engl J Med, 1996. 334(2): p. 82-7.
16. Πισιώτης, Χ., Α., *Καρκίνος του παχέος εντέρου και της σκωληκοειδούς αποφύσης.* Κλινική Ογκολογία, 1981: p. 415-25.
17. Miguel, A.R.-B., H.L. Edward, and H.C. Christopher, *Epidemiology of Colorectal Cancer*, in *Cancer Medicine*. © 2003, BC Decker Inc.
18. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012.* CA Cancer J Clin, 2012. 62(1): p. 10-29.
19. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2014.* 2014: Atlanta, Ga: American Cancer Society.
20. Μπεσμπέας, Σ., *Καρκίνος παχέος εντέρου - ορθού - πρωκτού. Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση νοσημάτων φθοράς.* Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία, 2002: p. 364-84.
21. DeCosse, J.J., et al., *Gender and colorectal cancer.* Eur J Cancer Prev, 1993. 2(2): p. 105-15.
22. Τσακίριδου, Ε., Αργυρίου, Κ., Χατζητόλιος, Α., *Πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου και προσυμπτωματικός έλεγχος.* Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2010. 27(2): p. 151-64.
23. Centers for Disease Control and Prevention. *Colorectal Cancer Rates by Race and Ethnicity.* 2012; Available from: www.cdc.gov/cancer/colorectal/statistics/race.htm.
24. Trichopoulos, D., D. Hunter, and H. O. Adami, *Colorectal Cancer*, in *Textbook of Cancer Epidemiology.* 2008: Oxford Scholarship Online. p. 275-97.
25. Balleste, B., et al., *Detection of metachronous neoplasms in colorectal cancer patients: identification of risk factors.* Dis Colon Rectum, 2007. 50(7): p. 971-80.
26. International Agency for Research on Cancer, *World Cancer Report*, W.S. Bernard and K. Paul, Editors. 2003: Lyon.
27. Καρκαλέτσης, Α. *Παθήσεις Παχέος Εντέρου.* 2013; Available from: www.karkaletsis.gr.
28. Sparks, A.B., et al., *Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer.* Cancer Res, 1998. 58(6): p. 1130-4.
29. Chung, D.C., *The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis.* Gastroenterology, 2000. 119(3): p. 854-65.

30. Vogelstein, B., *Genetic testings for cancer: the surgeon's critical role. Familial colon cancer.* J Am Coll Surg, 1999. 188(1): p. 74-9.
31. Bosserhoff, A.K., et al., *Multiple colon carcinomas in a patient with Cowden syndrome.* Int J Mol Med, 2006. 18(4): p. 643-7.
32. Su, L.J. and L. Arab, *Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study.* Ann Epidemiol, 2001. 11(1): p. 65-72.
33. Kato, I., et al., *Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study.* Int J Cancer, 1999. 80(5): p. 693-8.
34. Flood, A., et al., *Folate, methionine, alcohol, and colorectal cancer in a prospective study of women in the United States.* Cancer Causes Control, 2002. 13(6): p. 551-61.
35. Slattery, M.L., et al., *Lifestyle and colon cancer: an assessment of factors associated with risk.* Am J Epidemiol, 1999. 150(8): p. 869-77.
36. Heber, D., Blackburn, G.L., Liang, V.W.G., Milner, J., *Nutritional oncology.* 2th ed. 2006, Los Angeles, California, Amsterdam: Elsevier.
37. Stattin, P., et al., *Obesity and colon cancer: does leptin provide a link?* Int J Cancer, 2004. 109(1): p. 149-52.
38. Cordell, H.J., *Detecting gene-gene interactions that underlie human diseases.* Nat Rev Genet, 2009. 10(6): p. 392-404.
39. Τριχόπουλος, Δ., Ζαβιτσάνος, Ξ., *Επιδημιολογία των κακοηθών νεοπλασιών. Κλινική Ογκολογία*, 1981: p. 11-7.
40. Pohl, C., A. Hombach, and W. Kruis, *Chronic inflammatory bowel disease and cancer.* Hepatogastroenterology, 2000. 47(31): p. 57-70.
41. Ογκολογική Μονάδα Γ' Πανεπιστημιακής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Αθηνών. *Καρκίνος Παχέος Εντέρου.* Γενικό Νοσοκομείο "Η Σωτηρία", 2013.
42. *What is Personalized Medicine?* ; Available from: www.pfizer.ie/personalized_med.cfm.
43. Kubitz, L., et al., *Diagnostics 2009: Moving towards personalised medicine,* S. Friend, et al., Editors. 2009: PricewaterhouseCoopers.
44. MerckSerono. *Εξατομικευμένη Ιατρική Θεραπεία.* Available from: www.merckserono.gr/el/science/research_and_development/stratified_medicine/stratified_medicine.html.
45. McDougall, G., *Competing in an Era of Personalised Medicine.* European Pharmaceutical Contractor, 2010.

46. Borry, P., M.C. Cornel, and H.C. Howard, *Where are you going, where have you been: a recent history of the direct-to-consumer genetic testing market*. J Community Genet, 2010. 1(3): p. 101-106.
47. Helgason, A. and K. Stefansson, *The past, present, and future of direct-to-consumer genetic tests*. Dialogues Clin Neurosci, 2010. 12(1): p. 61-8.
48. Locus Medicus Ιατρική Α.Ε. *Ειδική Παθολογία & Γενετικά Νοσήματα*. Available from: www.locus-medicus.gr/index.php/el/geneticdisease.
49. BioGenomica. *Κληρονομούμενος καρκίνος*. Available from: <http://www.biogenomica.gr/gr/2/>.
50. Βιοδιάγνωση Α.Ε. *Μοριακή Διάγνωση, Καρκίνος*. Available from: www.biodiagnosi.gr/moriaki-diagnosi/cancer.
51. Pathway Genomics. *ColoTrue*. Available from: www.pathway.com/dna-reports/colotrue.
52. City of Hope. *OncoColon*. Available from: www.cityofhope.org/oncocolon.
53. Θεοδοωροπούλου, Α., et al., *Πρόληψη καρκίνου του παχέος εντέρου*. 2013: Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία.
54. Ioannidis, J.P. *Assessing cumulative evidence: Venice criteria update 2008*.
55. Ioannidis, J.P., et al., *Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines*. Int J Epidemiol, 2008. 37(1): p. 120-32.
56. Borenstein, M., L. Hedges, and H. Rothstein *Meta-Analysis, Fixed effect vs. random effects*. www.Meta-Analysis.com, 2007.
57. Nordmann, A.J., B. Kasenda, and M. Briel, *Meta-analyses: what they can and cannot do*. Swiss Med Wkly, 2012. 142: p. w13518.
58. Γαλάνης, Π., *Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση*. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2009. 26(6): p. 826-41.
59. Manolio, T.A., *Genomewide association studies and assessment of the risk of disease*. N Engl J Med, 2010. 363(2): p. 166-76.
60. Nuno-Licona, A., P. Oropeza Murillo, and F. Angeles Medina, *[Objective evaluation of the masseter and temporal muscles in treatment of Class III occlusion with the monoblock. Initial results]*. Pract Odontol, 1989. 10(9): p. 45-8.
61. Pearson, T.A. and T.A. Manolio, *How to interpret a genome-wide association study*. JAMA, 2008. 299(11): p. 1335-44.
62. Altshuler, D., M.J. Daly, and E.S. Lander, *Genetic mapping in human disease*. Science, 2008. 322(5903): p. 881-8.

63. Hildebrandt, F., *Genetic kidney diseases*. Lancet, 2010. 375(9722): p. 1287-95.
64. Blettner, M., et al., *Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology*. Int J Epidemiol, 1999. 28(1): p. 1-9.
65. Friedenreich, C.M., *Methods for pooled analyses of epidemiologic studies*. Epidemiology, 1993. 4(4): p. 295-302.
66. Szumilas, M., *Explaining odds ratios*. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010. 19(3): p. 227-9.
67. Ezzati, M., et al., *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Diseases Attributable to Selected Major Risk Factors*. 2005: World Health Organization.
68. Lachin, J.M., *Biostatistical Methods: The Assessment of Relative Risks*. 2011: John Wiley & Sons.
69. Ντζούφρας, Ι. and Ά. Περπέρογλου, *Εισαγωγή στην Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία*. 2009: Αθήνα.
70. Παναγιωτόπουλος, Τ., *Μελέτες αναλυτικής επιδημιολογίας στη διερεύνηση επιδημιών*. 2010, ΕΣΔΥ - ΚΕΕΛΠΝΟ.
71. Laerd Statistics. *Standard Score*. Available from: <https://statistics.laerd.com/statistical-guides/standard-score.php>.
72. Papaioannou, A. *Statistics & Statistics & Research Research methods*. 2009. 1-33.
73. Macpherson, M., et al. *Estimating Genotype-Specific Incidence for One or Several Loci*. 23andMe, White Paper 23-01, 2007.
74. Shrier, I. and R. Steele, *Understanding the relationship between risks and odds ratios*. Clin J Sport Med, 2006. 16(2): p. 107-10.
75. Wang, Z., *Converting Odds Ratio to Relative Risk in Cohort Studies with Partial Data Information*. Journal of Statistical Software, 2013. 55(5): p. 1-11.
76. *bioCompendium*. Available from: <http://biocompendium.embl.de/>.
77. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. Int J Surg, 2010. 8(5): p. 336-41.
78. Bai, Y.H., et al., *Vitamin D receptor gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a systematic meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2012. 18(14): p. 1672-9.

79. Balaguer, F., et al., *Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. 5(3): p. 379-87.
80. Berndt, S.I., et al., *Pooled analysis of genetic variation at chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk*. Hum Mol Genet, 2008. 17(17): p. 2665-72.
81. Broderick, P., et al., *A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk*. Nat Genet, 2007. 39(11): p. 1315-7.
82. Cao, C., et al., *Polymorphism of vascular endothelial growth factor -2578C/A with cancer risk: evidence from 11263 subjects*. Med Oncol, 2011. 28(4): p. 1169-75.
83. Cao, H., et al., *The -765C allele of the cyclooxygenase-2 gene as a potential risk factor of colorectal cancer: a meta-analysis*. Tohoku J Exp Med, 2010. 222(1): p. 15-21.
84. Cao, X., et al., *MDM2 SNP309 polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis*. DNA Cell Biol, 2012. 31(3): p. 355-9.
85. Carvajal-Carmona, L.G., et al., *Common variation at the adiponectin locus is not associated with colorectal cancer risk in the UK*. Hum Mol Genet, 2009. 18(10): p. 1889-92.
86. Chao, C., et al., *NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) Pro187Ser polymorphism and the risk of lung, bladder, and colorectal cancers: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. 15(5): p. 979-87.
87. Chen, B., et al., *Cyclin D1 (CCND1) G870A gene polymorphism is an ethnicity-dependent risk factor for digestive tract cancers: a meta-analysis comprising 20,271 subjects*. Cancer Epidemiol, 2012. 36(2): p. 106-15.
88. Chen, J., et al., *Contribution of NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1) Pro187Ser polymorphism and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in Caucasians: a meta-analysis*. Arch Med Res, 2012. 43(1): p. 58-66.
89. Chen, K., Q.T. Jiang, and H.Q. He, *Relationship between metabolic enzyme polymorphism and colorectal cancer*. World J Gastroenterol, 2005. 11(3): p. 331-5.
90. Cui, R., et al., *Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population*. Gut, 2011. 60(6): p. 799-805.
91. Curtin, K., et al., *Meta association of colorectal cancer confirms risk alleles at 8q24 and 18q21*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18(2): p. 616-21.

92. Curtin, K., et al., *Genetic variants in XRCC2: new insights into colorectal cancer tumorigenesis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18(9): p. 2476-84.
93. de Jong, M.M., et al., *Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. 11(11): p. 1332-52.
94. Ding, R., S. Lin, and D. Chen, *Association of NQO1 rs1800566 polymorphism and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. Int J Colorectal Dis, 2012. 27(7): p. 885-92.
95. Dunlop, M.G., et al., *Common variation near CDKN1A, POLD3 and SHROOM2 influences colorectal cancer risk*. Nat Genet, 2012. 44(7): p. 770-6.
96. Easton, D.F. and R.A. Eeles, *Genome-wide association studies in cancer*. Hum Mol Genet, 2008. 17(R2): p. R109-15.
97. Economopoulos, K.P. and T.N. Sargentanis, *GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and colorectal cancer risk: a comprehensive meta-analysis*. Eur J Cancer, 2010. 46(9): p. 1617-31.
98. Fan, H.J., et al., *Three adiponectin rs1501299G/T, rs822395A/C, and rs822396A/G polymorphisms and risk of cancer development: a meta-analysis*. Tumour Biol, 2013. 34(2): p. 769-78.
99. Fang, F., et al., *TGFB1 509 C/T polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis*. Med Oncol, 2010. 27(4): p. 1324-8.
100. Fang, F., et al., *MDM2 309 T/G polymorphism is associated with colorectal cancer risk especially in Asians: a meta-analysis*. Med Oncol, 2011. 28(4): p. 981-5.
101. Fernandez-Rozadilla, C., et al., *BMP2/BMP4 colorectal cancer susceptibility loci in northern and southern European populations*. Carcinogenesis, 2013. 34(2): p. 314-8.
102. Figueiredo, J.C., et al., *Genotype-environment interactions in microsatellite stable/microsatellite instability-low colorectal cancer: results from a genome-wide association study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. 20(5): p. 758-66.
103. Gaj, P., et al., *Pooled sample-based GWAS: a cost-effective alternative for identifying colorectal and prostate cancer risk variants in the Polish population*. PLoS One, 2012. 7(4): p. e35307.
104. Gao, Y., et al., *Glutathione S-transferase M1 polymorphism and sporadic colorectal cancer risk: An updating meta-analysis and HuGE review of 36 case-control studies*. Ann Epidemiol, 2010. 20(2): p. 108-21.

105. Gao, Y., et al., *Glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis and HuGE review*. Eur J Cancer, 2009. 45(18): p. 3303-14.
106. Geng, P., et al., *The E-cadherin (CDH1) -C160A polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis*. DNA Cell Biol, 2012. 31(6): p. 1070-7.
107. Ghoussaini, M., et al., *Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(13): p. 962-6.
108. Gu, D., et al., *The DNA repair gene APE1 T1349G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 27 case-control studies*. Mutagenesis, 2009. 24(6): p. 507-12.
109. Guo, C.L., et al., *Meta-analysis of the association between hOGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of colorectal cancer based on case-control studies*. J Cancer Res Clin Oncol, 2012. 138(9): p. 1443-8.
110. Haerian, M.S., L. Baum, and B.S. Haerian, *Association of 8q24.21 loci with the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Gastroenterol Hepatol, 2011. 26(10): p. 1475-84.
111. He, B., et al., *The association between four genetic variants in microRNAs (rs11614913, rs2910164, rs3746444, rs2292832) and cancer risk: evidence from published studies*. PLoS One, 2012. 7(11): p. e49032.
112. He, J., et al., *Generalizability and epidemiologic characterization of eleven colorectal cancer GWAS hits in multiple populations*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. 20(1): p. 70-81.
113. Hong, T.T., et al., *Three vascular endothelial growth factor polymorphisms (-460C>T, -2578C>A, 1612G>A) with cancer risk: a meta-analysis based on 30 case-control studies*. Cancer Invest, 2011. 29(7): p. 472-7.
114. Houlston, R.S., et al., *Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33*. Nat Genet, 2010. 42(11): p. 973-7.
115. Houlston, R.S. and I.P. Tomlinson, *Polymorphisms and colorectal tumor risk*. Gastroenterology, 2001. 121(2): p. 282-301.
116. Huang, Y., et al., *Different roles of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in colorectal adenoma and colorectal cancer: a meta-analysis*. J Hum Genet, 2007. 52(1): p. 73-85.
117. Hubner, R.A. and R.S. Houlston, *MTHFR C677T and colorectal cancer risk: A meta-analysis of 25 populations*. Int J Cancer, 2007. 120(5): p. 1027-35.

118. Hutter, C.M., et al., *Characterization of the association between 8q24 and colon cancer: gene-environment exploration and meta-analysis*. BMC Cancer, 2010. 10: p. 670.
119. Jia, Y., et al., *Letter to the editor: a meta-analysis of MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer risk in East Asians*. Int J Colorectal Dis, 2013. 28(3): p. 429-30.
120. Jiang, Z., et al., *A meta-analysis on XRCC1 and XRCC3 polymorphisms and colorectal cancer risk*. Int J Colorectal Dis, 2010. 25(2): p. 169-80.
121. Jin, J.Q., et al., *CYP1A1 Ile462Val polymorphism contributes to colorectal cancer risk: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2011. 17(2): p. 260-6.
122. Kennedy, D.A., et al., *Folate Intake, MTHFR Polymorphisms, and the Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Cancer Epidemiol, 2012. 2012: p. 952508.
123. Kinnersley, B., et al., *The TERT variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk*. Br J Cancer, 2012. 107(6): p. 1001-8.
124. Kiss, I., et al., *Polymorphisms of glutathione-S-transferase and arylamine N-acetyltransferase enzymes and susceptibility to colorectal cancer*. Anticancer Res, 2004. 24(6): p. 3965-70.
125. Kocarnik, J.D., et al., *Characterization of 9p24 risk locus and colorectal adenoma and cancer: gene-environment interaction and meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. 19(12): p. 3131-9.
126. Krontiris, T.G., et al., *An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 minisatellite locus*. N Engl J Med, 1993. 329(8): p. 517-23.
127. Kupfer, S.S., et al., *Genetic heterogeneity in colorectal cancer associations between African and European americans*. Gastroenterology, 2010. 139(5): p. 1677-85, 1685 e1-8.
128. Lascorz, J., et al., *Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility*. Carcinogenesis, 2010. 31(9): p. 1612-9.
129. Li, J., et al., *Bone morphogenetic protein-4 polymorphism and colorectal cancer risk: a meta analysis*. Mol Biol Rep, 2012. 39(5): p. 5239-51.
130. Li, M., et al., *Genetic variants on chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk: a case-control study in China and a meta-analysis of the published literature*. PLoS One, 2011. 6(3): p. e18251.

131. Li, T.F., K.W. Ren, and P.F. Liu, *Meta-analysis of epidermal growth factor polymorphisms and cancer risk: involving 9,779 cases and 15,932 controls*. DNA Cell Biol, 2012. 31(4): p. 568-74.
132. Liu, C., Q.S. Wang, and Y.J. Wang, *The CHEK2 I157T variant and colorectal cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. 13(5): p. 2051-5.
133. Liu, F., et al., *Systematic review and meta-analysis of the relationship between EPHX1 polymorphisms and colorectal cancer risk*. PLoS One, 2012. 7(8): p. e43821.
134. Liu, J., et al., *N-acetyltransferase polymorphism and risk of colorectal adenoma and cancer: a pooled analysis of variations from 59 studies*. PLoS One, 2012. 7(8): p. e42797.
135. Liu, J., et al., *XPA A23G polymorphism and susceptibility to cancer: a meta-analysis*. Mol Biol Rep, 2012. 39(6): p. 6791-9.
136. Liu, L., et al., *Associations between P53 Arg72Pro and development of digestive tract cancers: a meta-analysis*. Arch Med Res, 2011. 42(1): p. 60-9.
137. Liu, Y., et al., *Transforming growth factor beta-1 C-509T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 55 case-control studies*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. 13(9): p. 4683-8.
138. Lu, M., et al., *3R variant of thymidylate synthase 5'-untranslated enhanced region contributes to colorectal cancer risk: a meta-analysis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. 13(6): p. 2605-10.
139. Lu, P.H., et al., *Genetic polymorphisms of UGT1A7 and cancer risk: evidence from 21 case-control studies*. Cancer Invest, 2011. 29(10): p. 645-54.
140. Lu, Y.L., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 34C>G polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2010. 16(17): p. 2170-5.
141. Ma, H., et al., *Association between p21 Ser31Arg polymorphism and cancer risk: a meta-analysis*. Chin J Cancer, 2011. 30(4): p. 254-63.
142. McColgan, P. and P. Sharma, *Polymorphisms of matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 and susceptibility to lung, breast and colorectal cancer in over 30,000 subjects*. Int J Cancer, 2009. 125(6): p. 1473-8.
143. Middeldorp, A., et al., *Enrichment of low penetrance susceptibility loci in a Dutch familial colorectal cancer cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18(11): p. 3062-7.

144. Niittymäki, I., et al., *Low-penetrance susceptibility variants in familial colorectal cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. 19(6): p. 1478-83.
145. Peng, B., et al., *Polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases 1 and 3 and cancer risk: a meta-analysis of 50 case-control studies*. *Mutagenesis*, 2010. 25(1): p. 41-8.
146. Peters, U., et al., *Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk*. *Hum Genet*, 2012. 131(2): p. 217-34.
147. Sheng, X., et al., *MTHFR C677T polymorphism contributes to colorectal cancer susceptibility: evidence from 61 case-control studies*. *Mol Biol Rep*, 2012. 39(10): p. 9669-79.
148. Slattery, M.L., et al., *Increased risk of colon cancer associated with a genetic polymorphism of SMAD7*. *Cancer Res*, 2010. 70(4): p. 1479-85.
149. Song, Q., et al., *A common SMAD7 variant is associated with risk of colorectal cancer: evidence from a case-control study and a meta-analysis*. *PLoS One*, 2012. 7(3): p. e33318.
150. Spain, S.L., et al., *Refinement of the associations between risk of colorectal cancer and polymorphisms on chromosomes 1q41 and 12q13.13*. *Hum Mol Genet*, 2012. 21(4): p. 934-46.
151. Srivastava, K. and A. Srivastava, *Comprehensive review of genetic association studies and meta-analyses on miRNA polymorphisms and cancer risk*. *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e50966.
152. Taioli, E., et al., *Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and colorectal cancer: a HuGE-GSEC review*. *Am J Epidemiol*, 2009. 170(10): p. 1207-21.
153. Tan, X.L., et al., *The association of cyclin D1 G870A and E-cadherin C-160A polymorphisms with the risk of colorectal cancer in a case control study and meta-analysis*. *Int J Cancer*, 2008. 122(11): p. 2573-80.
154. Tenesa, A., et al., *Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21*. *Nat Genet*, 2008. 40(5): p. 631-7.
155. Theodoratou, E., et al., *A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants*. *Br J Cancer*, 2010. 103(12): p. 1875-84.
156. Theodoratou, E., et al., *Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(19): p. 1433-57.

157. Tian, Y., et al., *Differential effects of NOD2 polymorphisms on colorectal cancer risk: a meta-analysis*. Int J Colorectal Dis, 2010. 25(2): p. 161-8.
158. Tomlinson, I., et al., *A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21*. Nat Genet, 2007. 39(8): p. 984-8.
159. Tomlinson, I.P., et al., *Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer*. PLoS Genet, 2011. 7(6): p. e1002105.
160. Tomlinson, I.P., et al., *Investigation of the effects of DNA repair gene polymorphisms on the risk of colorectal cancer*. Mutagenesis, 2012. 27(2): p. 219-23.
161. Tomlinson, I.P., et al., *A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3*. Nat Genet, 2008. 40(5): p. 623-30.
162. Touvier, M., et al., *Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. 20(5): p. 1003-16.
163. Wan, H., et al., *Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol, 2010. 34(1): p. 66-72.
164. Wang, F., et al., *Quantitative assessment of the association between miR-196a2 rs11614913 polymorphism and gastrointestinal cancer risk*. Mol Biol Rep, 2013. 40(1): p. 109-16.
165. Wang, J., et al., *Alcohol ingestion and colorectal neoplasia: a meta-analysis based on a Mendelian randomization approach*. Colorectal Dis, 2011. 13(5): p. e71-8.
166. Wang, T., et al., *Association between MLH1 -93G>a polymorphism and risk of colorectal cancer*. PLoS One, 2012. 7(11): p. e50449.
167. Wang, Y., et al., *E-cadherin (CDH1) gene promoter polymorphism and the risk of colorectal cancer : a meta-analysis*. Int J Colorectal Dis, 2012. 27(2): p. 151-8.
168. Wang, Y., et al., *An updated meta-analysis on the association of TGF-beta1 gene promoter -509C/T polymorphism with colorectal cancer risk*. Cytokine, 2013. 61(1): p. 181-7.
169. Wang, Y.Q., et al., *Association between TGFBR1 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 35 case-control studies*. PLoS One, 2012. 7(8): p. e42899.

170. Webb, E., et al., *A genome-wide scan of 10 000 gene-centric variants and colorectal cancer risk*. Eur J Hum Genet, 2009. 17(11): p. 1507-14.
171. Webb, E.L., et al., *Search for low penetrance alleles for colorectal cancer through a scan of 1467 non-synonymous SNPs in 2575 cases and 2707 controls with validation by kin-cohort analysis of 14 704 first-degree relatives*. Hum Mol Genet, 2006. 15(21): p. 3263-71.
172. Whiffin, N., et al., *MLH1-93G > A is a risk factor for MSI colorectal cancer*. Carcinogenesis, 2011. 32(8): p. 1157-61.
173. Wu, W., et al., *Meta-analysis of the association between the XRCC1 gene R399Q polymorphism and colorectal cancer: an update*. Int J Colorectal Dis, 2013. 28(10): p. 1453-4.
174. Xiang, H.P., et al., *Meta-analysis of CHEK2 1100delC variant and colorectal cancer susceptibility*. Eur J Cancer, 2011. 47(17): p. 2546-51.
175. Xu, D., et al., *Null genotype of GSTT1 contributes to colorectal cancer risk in Asian populations: evidence from a meta-analysis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2011. 12(9): p. 2279-84.
176. Xu, W., et al., *PPARGgamma polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis involving 32,138 subjects*. Oncol Rep, 2010. 24(2): p. 579-85.
177. Xu, Y., et al., *The roles of ADIPOQ genetic variations in cancer risk: evidence from published studies*. Mol Biol Rep, 2013. 40(2): p. 1135-44.
178. Yang, J., G. Zhang, and J. Chen, *CCND1 G870A polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer, especially for sporadic colorectal cancer and in Caucasians: a meta-analysis*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012. 36(2): p. 169-77.
179. Yang, Y., et al., *Cyclin D1 G870A polymorphism contributes to colorectal cancer susceptibility: evidence from a systematic review of 22 case-control studies*. PLoS One, 2012. 7(5): p. e36813.
180. Yang, Z., et al., *MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer risk in Asians, a meta-analysis of 21 studies*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. 13(4): p. 1203-8.
181. Yu, H., et al., *A functional NQO1 609C>T polymorphism and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis*. PLoS One, 2012. 7(1): p. e30566.
182. Yu, K., et al., *Methionine synthase A2756G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis*. Eur J Hum Genet, 2010. 18(3): p. 370-8.
183. Yu, Y., et al., *IL6 gene polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis and review*. Mol Biol Rep, 2012. 39(8): p. 8457-63.

184. Zacho, J., et al., *Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and risk of cancer: cross-sectional and prospective studies and meta-analyses of 75,000 cases and 93,000 controls*. Int J Cancer, 2011. 128(3): p. 644-52.
185. Zanke, B.W., et al., *Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24*. Nat Genet, 2007. 39(8): p. 989-94.
186. Zeng, F.R., et al., *X-ray repair cross-complementing group 1 Arg399Gln gene polymorphism and susceptibility to colorectal cancer:a meta-analysis*. Tumour Biol, 2013. 34(1): p. 555-63.
187. Zhang, F., et al., *CASP8 -652 6N del polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 30 case-control studies in 50,112 subjects*. Mutagenesis, 2012. 27(5): p. 559-66.
188. Zhang, J.M., et al., *Correlation between TGF-beta1-509 C>T polymorphism and risk of digestive tract cancer in a meta-analysis for 21,196 participants*. Gene, 2012. 505(1): p. 66-74.
189. Zhang, L.F., et al., *Update analysis of studies on the MMP-9 -1562 C>T polymorphism and cancer risk*. Mol Biol Rep, 2012. 39(4): p. 3435-41.
190. Zhang, L.Q., et al., *The cyclin D1 G870A polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis of 20 populations*. Asian Pac J Cancer Prev, 2011. 12(1): p. 81-5.
191. Zhang, L.Q., et al., *Cyclin D1 G870A polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis of 20 populations*. Int J Colorectal Dis, 2011. 26(10): p. 1249-55.
192. Zhang, X., et al., *The association of polymorphisms on TGFBR1 and colorectal cancer risk: a meta-analysis*. Mol Biol Rep, 2012. 39(3): p. 2567-74.
193. Zhang, Y., et al., *Lack of association between XPD Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms and colorectal cancer risk: a meta-analysis of case-control studies*. Int J Colorectal Dis, 2011. 26(10): p. 1257-64.
194. Zhao, Z., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms and colorectal cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies*. Genet Test Mol Biomarkers, 2012. 16(12): p. 1390-4.
195. Zhao, Z.Q., et al., *System review and metaanalysis of the relationships between five metabolic gene polymorphisms and colorectal adenoma risk*. Tumour Biol, 2012. 33(2): p. 523-35.

196. Zheng, X., et al., *The SNP rs961253 in 20p12.3 is associated with colorectal cancer risk: a case-control study and a meta-analysis of the published literature*. PLoS One, 2012. 7(4): p. e34625.
197. Zheng, Y., et al., *Association between CYP1A1 polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis*. Mol Biol Rep, 2012. 39(4): p. 3533-40.
198. Zhong, S., et al., *Null genotype of glutathione S-transferase T1 contributes to colorectal cancer risk in the Asian population: a meta-analysis*. J Gastroenterol Hepatol, 2012. 27(2): p. 231-7.
199. Zhong, S., et al., *Quantitative assessment of the association between MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer risk in East Asians*. Tumour Biol, 2012. 33(6): p. 2041-51.
200. Zhou, D., et al., *The polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase, and the risk of colorectal cancer*. Int J Biol Sci, 2012. 8(6): p. 819-30.
201. Zhou, J.Y., et al., *The association between two polymorphisms in the TS gene and risk of cancer: a systematic review and pooled analysis*. Int J Cancer, 2012. 131(9): p. 2103-16.
202. Zhou, J.Y., et al., *Association of NQO1 Pro187Ser polymorphism with the risks for colorectal cancer and colorectal adenoma: a meta-analysis*. Int J Colorectal Dis, 2012. 27(8): p. 1123-4.
203. Zhou, L.P., et al., *Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a meta-analysis*. Genet Mol Res, 2011. 10(4): p. 3674-88.
204. Zhu, S., et al., *DNMT3B polymorphisms and cancer risk: a meta analysis of 24 case-control studies*. Mol Biol Rep, 2012. 39(4): p. 4429-37.
205. Zhu, W., et al., *-765G>C and 8473T>C polymorphisms of COX-2 and cancer risk: a meta-analysis based on 33 case-control studies*. Mol Biol Rep, 2010. 37(1): p. 277-88.
206. Zou, L., et al., *Replication study in Chinese population and meta-analysis supports association of the 11q23 locus with colorectal cancer*. PLoS One, 2012. 7(9): p. e45461.
207. Κρεμιώτης, Θ. *Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια*.
208. Μπουλαλάς, Ι., et al., *Ενεργοποίηση των ογκογονιδίων RAS στο ουροθηλιακό καρκίνωμα*. Ελληνική Ουρολογία, 2011. 23(3): p. 232-41.
209. Καλόφωνος, Χ. *Ανέυρεση προβλεπτικών παραγόντων για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιαγγειογενετικής θεραπείας του κολοορθικού καρκίνου*. 2012.

210. Θεοδωρίδης, Μ., et al., *Ενεργοποιημένοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματιών (PRARs) και νεφρικές παθήσεις*. Ελληνική Νεφρολογία, 2008. 20(1): p. 21-31.
211. Κωνσταντινόπουλος, Π., Α., et al., *Συμβολή της διασταυρούμενης συνομιλίας μεταξύ των μεταγραφικών παραγόντων AP-1, PPARγ και NF-κB στην υπερέκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 από τα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου*. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2007. 24(2): p. 155-169.
212. Μέρου, Κ., *Αξιολόγηση των μεθόδων προσωποποιημένης ιατρικής γενετικής*, in *Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Βιολογίας, Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Βιοπληροφορική*. 2012, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών: Αθήνα. p. 66.
213. Bloss, C.S., et al., *Consumer perceptions of direct-to-consumer personalized genomic risk assessments*. Genet Med, 2010. 12(9): p. 556-66.
214. Hogarth, S., G. Javitt, and D. Melzer, *The current landscape for direct-to-consumer genetic testing: legal, ethical, and policy issues*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2008. 9: p. 161-82.
215. Walt, D.R., et al., *Lessons learned from the introduction of personalized genotyping into a medical school curriculum*. Genet Med, 2011. 13(1): p. 63-6.

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 6.1. Άρθρα, που παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τη Βιβλιογραφική βάση δεδομένων Pubmed: μοναδικός κωδικός (PMID), συγγραφέας (author), χρονολογία (year) , περιοδικό (journal) δημοσίευσης.

<u>PMID</u>	<u>AUTHOR</u>	<u>YEAR</u>	<u>JOURNAL</u>
8336750	Krontiris et al.	1993	N Engl J Med.
11487538	Houlston et al.	2001	Gastroenterology
12433710	De Jong et al.	2002	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
15637738	Chen et al.	2005	World J Gastroenterol.
15736440	Kiss et al.	2004	Anticancer Res.
16702380	Chao et al.	2006	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
17000706	Webb et al.	2006	Hum Mol Genet.
17089070	Huang et al.	2007	Journal of Hum Genet.
17131337	Hubner et al.	2007	Int J Cancer.
17368238	Balaguer et al.	2007	Clin Gastroenterol Hepatol.
17618283	Zanke et al.	2007	Nat Genet.
17618284	Tomlinson et al.	2007	Nat Genet.
17934461	Broderick et al.	2007	Nat Genet.
18196581	Tan et al.	2008	Int J Cancer.
18372901	Tenesa et al.	2008	Nat Genet.
18372905	Tomlinson et al.	2008	Nat Genet.
18535017	Berndt et al.	2008	Hum Mol Genet.
18577746	Ghoussaini et al.	2008	J Natl Cancer Inst.
18852198	Easton et al.	2008	Hum Mol Genet.
19155440	Curtin et al.	2009	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
19264763	Carvajal-Carmona et al.	2009	Hum Mol Genet.
19471308	Webb et al.	2009	European Journal of Hum Genet.
19507256	McColgan et al.	2009	Int J Cancer.
19643601	Gao et al.	2009	Eur J Cancer
19669667	Zhu et al.	2010	Mol Biol Rep.
19690184	Curtin et al.	2009	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
19762350	Gu et al.	2009	Mutagenesis
19787357	Tian et al.	2010	Int J Colorectal Dis
19826453	Yu et al.	2010	European Journal of Hum Genet.
19843588	Peng et al.	2010	Mutagenesis
19843678	Middeldorp et al.	2009	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
19846566	Taioli et al.	2009	Am J Epidemiol.
19915856	Jiang et al.	2010	Int J Colorectal Dis

Πίνακας 6.1. (συνέχεια)

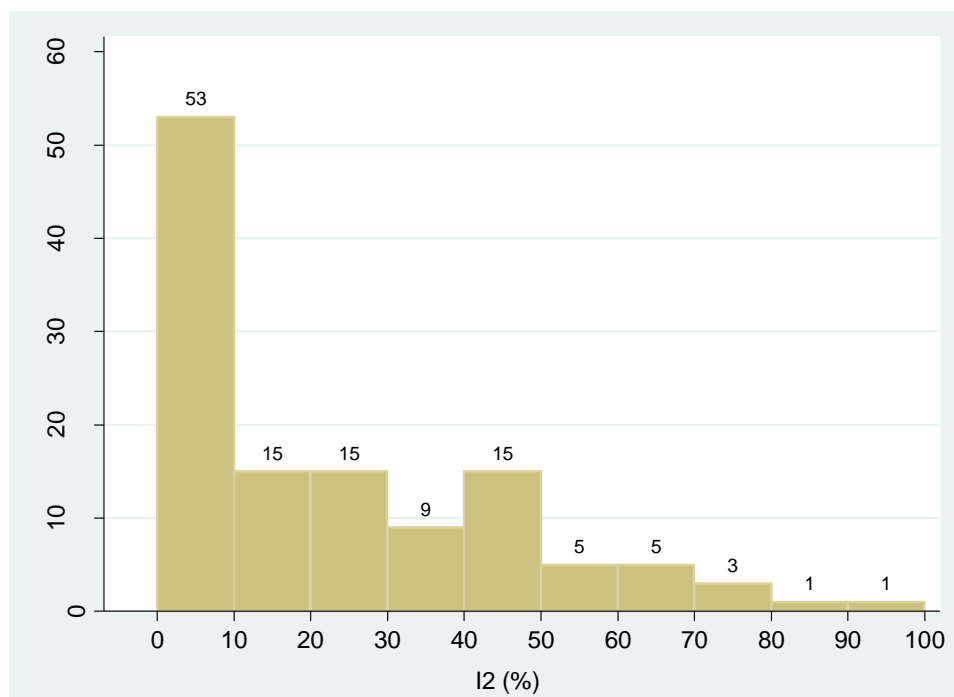
<u>PMID</u>	<u>AUTHOR</u>	<u>YEAR</u>	<u>JOURNAL</u>
20012233	Fang et al.	2010	Med Oncol.
20061204	Wan et al.	2010	Cancer Epidemiol.
20123161	Gao et al.	2010	Ann Epidemiol.
20124488	Slattery et al.	2010	Cancer Res.
20207535	Economopoulos et al.	2010	Eur J Cancer
20440859	Lu et al.	2010	World J Gastroenterol.
20473868	Zacho et al.	2011	Int J Cancer.
20501757	Niittymäki et al.	2010	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
20503107	Fang et al.	2011	Med Oncol.
20596649	Xu et al.	2010	Oncol Rep.
20610541	Lascorz et al.	2010	Carcinogenesis
20635170	Cao et al.	2011	Med Oncol.
20659471	Kupfer et al.	2010	Gastroenterology
20808059	Cao et al.	2010	Tohoku J Exp Med.
20972440	Houlston et al.	2010	Nat Genet.
20978172	Kocarnik et al.	2010	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
21063410	Theodoratou et al.	2010	Br J Cancer.
21071539	He et al.	2011	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
21114754	Wang et al.	2011	Colorectal Dis.
21129217	Hutter et al.	2010	BMC Cancer
21242260	Cui et al.	2011	Gut
21246002	Jin et al.	2011	World J Gastroenterol.
21357381	Figueiredo et al.	2011	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
21376265	Liu et al.	2011	Arch Med Res.
21378269	Touvier et al.	2011	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
21439247	Ma et al.	2011	Chin J Cancer
21455501	Li et al.	2011	PLoS One
21517236	Zhang et al.	2011	Asian Pac J Cancer Prev.
21541661	Zhang et al.	2011	Int J Colorectal Dis
21544737	Zhang et al.	2011	Int J Colorectal Dis
21565826	Whiffin et al.	2011	Carcinogenesis
21606015	Chen et al.	2012	Cancer Epidemiol.
21655089	Tomlinson et al.	2011	PLoS Genet.
21710246	Zheng et al.	2012	Mol Biol Rep.

Πίνακας 6.1. (συνέχεια)

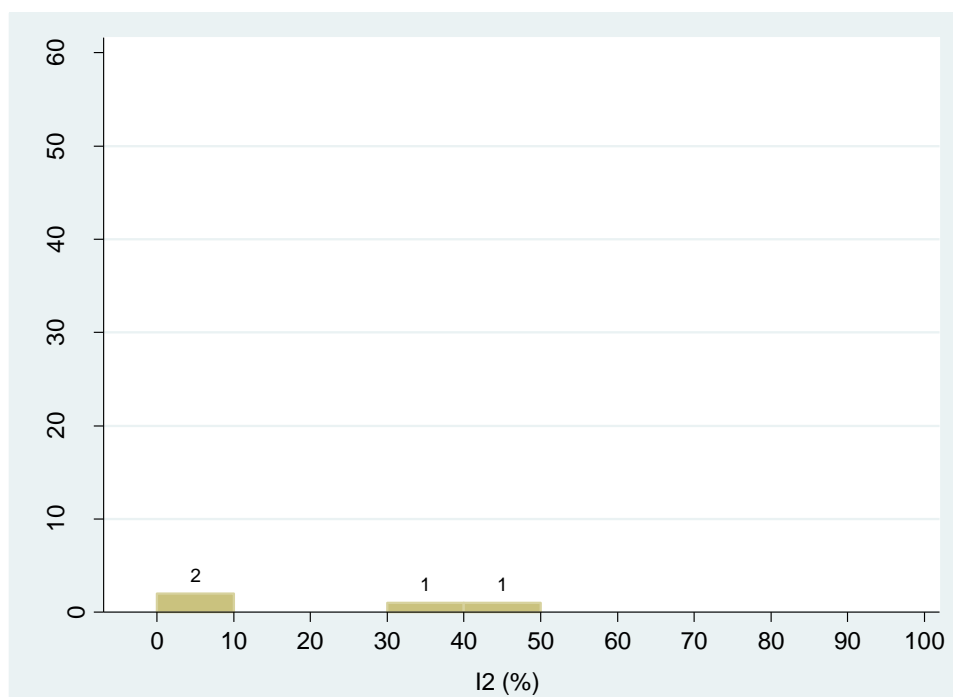
<u>PMID</u>	<u>AUTHOR</u>	<u>YEAR</u>	<u>JOURNAL</u>
21717058	Zhang et al.	2012	Mol Biol Rep.
21722176	Haerian et al.	2011	J Gastroenterol Hepatol.
21740084	Hong et al.	2011	Cancer Invest.
21761138	Peters et al.	2012	Hum Genet.
21770737	Cao et al.	2012	DNA Cell Biol.
21807500	Xiang et al.	2011	Eur J Cancer
21858550	Zhang et al.	2012	Mol Biol Rep.
21916987	Zhong et al.	2012	J Gastroenterol Hepatol.
21938431	Zhu et al.	2012	Mol Biol Rep.
21997289	Wang et al.	2012	Int J Colorectal Dis
22058001	Zhou et al.	2011	Genet Mol Res.
22070650	Li et al.	2012	DNA Cell Biol.
22076443	Spain et al.	2012	Hum Mol Genet.
22085268	Lu et al.	2011	Cancer Invest.
22116627	Zhou et al.	2012	Int J Colorectal Dis
22161138	Zhao et al.	2012	Tumour Biol.
22170598	Li et al.	2012	Mol Biol Rep.
22215148	Ding et al.	2012	Int J Colorectal Dis
22272361	Yu et al.	2012	PLoS One
22294770	Tomlinson et al.	2012	Mutagenesis
22296370	Xu et al.	2011	Asian Pac J Cancer Prev.
22306249	Chen et al.	2012	Arch Med Res.
22307944	Zhou et al.	2012	Int J Cancer.
22314912	Liu et al.	2012	Mol Biol Rep.
22322158	Yang et al.	2012	Clin Res Hepatol Gastroenterol.
22339265	Geng et al.	2012	DNA Cell Biol.
22457752	Song et al.	2012	PLoS One
22509336	Zheng et al.	2012	PLoS One
22513478	Zhang et al.	2012	Mutagenesis
22526153	Guo et al.	2012	J Cancer Res Clin Oncol.
22529698	Bai et al.	2012	World J Gastroenterol.
22532847	Gaj et al.	2012	PLoS One
22576904	Jia et al.	2013	Int J Colorectal Dis
22606291	Yang et al.	2012	PLoS One
22634755	Dunlop et al.	2012	Nat Genet.
22677269	Zhang et al.	2012	Gene
22714907	Yu et al.	2012	Mol Biol Rep.
22719222	Zhou et al.	2012	Int J Biol Sci.
22729883	Sheng et al.	2012	Mol Biol Rep.

Πίνακας 6.1. (συνέχεια)

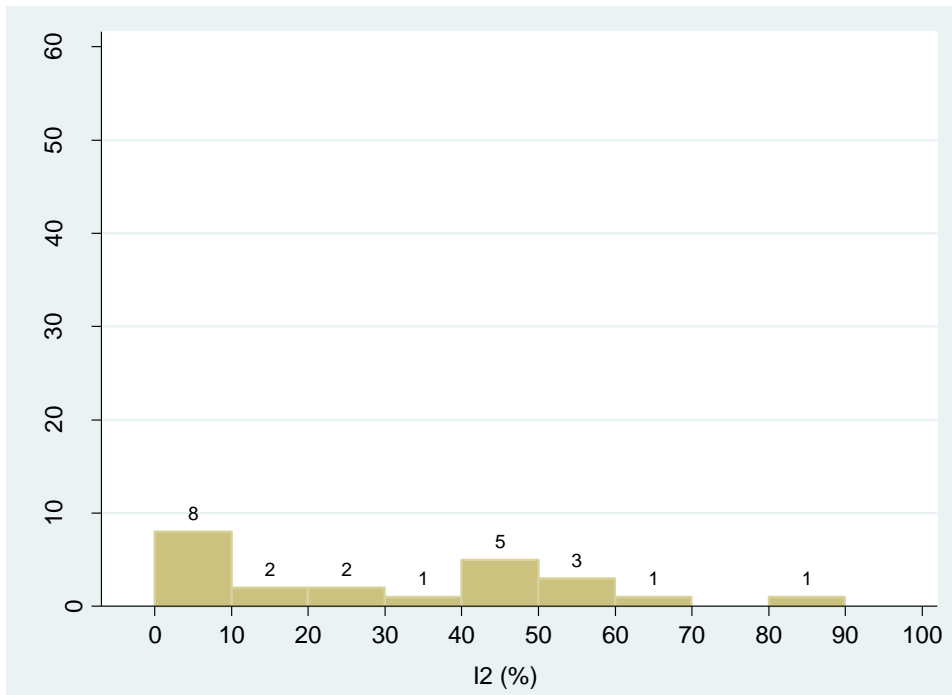
<u>PMID</u>	<u>AUTHOR</u>	<u>YEAR</u>	<u>JOURNAL</u>
22799306	Yang et al.	2012	Asian Pac J Cancer Prev.
22878375	Kinnersley et al.	2012	Br J Cancer.
22890827	Zhong et al.	2012	Tumour Biol.
22901170	Liu et al.	2012	Asian Pac J Cancer Prev.
22905173	Liu et al.	2012	PLoS One
22905183	Wang et al.	2012	PLoS One
22928041	Liu et al.	2012	PLoS One
22938428	Lu et al.	2012	Asian Pac J Cancer Prev.
23005896	Zhao et al.	2012	Genet Test Mol Biomarkers.
23019048	Theodoratou et al.	2012	J Natl Cancer Inst.
23029024	Zou et al.	2012	PLoS One
23065236	Xu et al.	2013	Mol Biol Rep.
23084539	Wang et al.	2013	Cytokine
23125859	Kennedy et al.	2012	J Cancer Epidemiol.
23155448	He et al.	2012	PLoS One
23160898	Wang et al.	2013	Mol Biol Rep.
23161572	Fernandez-Rozadilla et al.	2013	Carcinogenesis
23167402	Liu et al.	2012	Asian Pac J Cancer Prev.
23188703	Zeng et al.	2013	Tumour Biol.
23225349	Fan et al.	2012	Tumour Biol.
23226285	Wang et al.	2012	PLoS One
23226435	Srivastava et al.	2012	PLoS One
23233244	Wu et al.	2012	Int J Colorectal Dis.



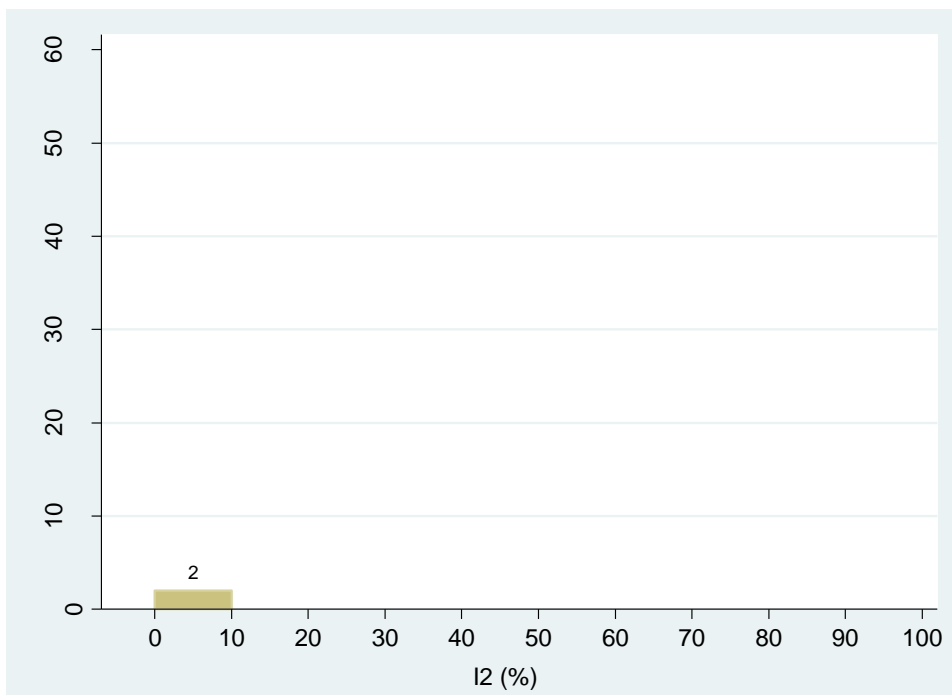
Εικόνα 6.1: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των $I^2(\%)$ της ετερογένειας των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε Λευκούς πληθυσμούς.



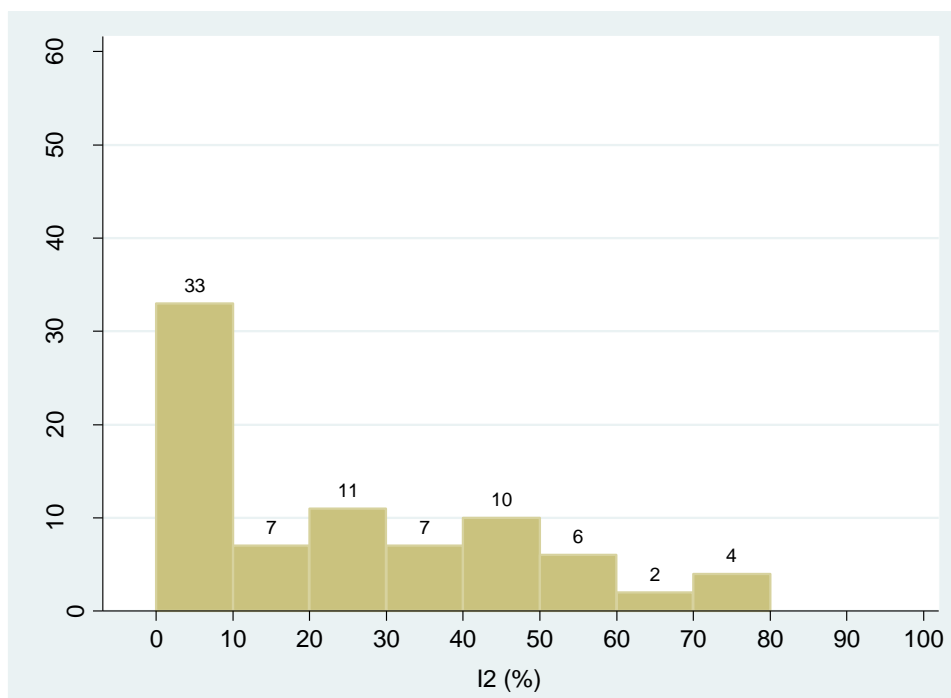
Εικόνα 6.2: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των $I^2(\%)$ της ετερογένειας των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε Μαύρους πληθυσμούς.



Εικόνα 6.3: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των $I^2(\%)$ της ετερογένειας των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε Ασιάτες.



Εικόνα 6.4: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των $I^2(\%)$ της ετερογένειας των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς της Λατινικής Αμερικής.



Εικόνα 6.5: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των $I^2(\%)$ της ετερογένειας των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε Μικτούς πληθυσμούς (διαφορετικοί πληθυσμοί μαζί).